

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Venclyxto 10 mg comprimate filmate
Venclyxto 50 mg comprimate filmate
Venclyxto 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Venclyxto 10 mg comprimate filmate
Un comprimat filmat conține 10 mg venetoclax.

Venclyxto 50 mg comprimate filmate
Un comprimat filmat conține 50 mg venetoclax.

Venclyxto 100 mg comprimate filmate
Un comprimat filmat conține 100 mg venetoclax.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Venclyxto 10 mg comprimate filmate
Comprimat cu diametrul de 6 mm, rotund, biconvex, de culoare galben deschis, inscripționat cu V pe una dintre fețe și cu 10 pe cealaltă.

Venclyxto 50 mg comprimate filmate
Comprimat biconvex, alungit, de culoare bej, cu lungimea de 14 mm și lățimea de 8 mm, inscripționat cu V pe una dintre fețe și cu 50 pe cealaltă.

Venclyxto 100 mg comprimate filmate
Comprimat biconvex, alungit, de culoare galben deschis, cu lungimea de 17,2 mm și lățimea de 9,5 mm, inscripționat cu V pe una dintre fețe și cu 100 pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Venclyxto administrat în asociere cu obinutuzumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior (vezi pct 5.1).

Venclyxto administrat în asociere cu rituximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC care au primit anterior cel puțin un tratament.

Venclyxto în monoterapie este indicat pentru tratamentul LLC:

- în prezența deleției 17p sau a mutației *TP53* la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B, sau
- în absența deleției 17p sau a mutației *TP53* la pacienți adulți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.

Venclyxto administrat în asociere cu un agent hipometilant este indicat pentru tratamentul pacienților adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM), care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu venetoclax trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Pacienții tratați cu venetoclax pot dezvolta sindromul de liză tumorală (SLT). Trebuie respectate informațiile descrise în această secțiune, inclusiv evaluarea riscului, măsurile profilactice, calendarul de titrare a dozei, monitorizarea analizelor de laborator și interacțiunile medicamentoase, pentru a preveni și a reduce riscul de SLT.

Doze

Leucemie limfocitară cronică

Calendarul de titrare a dozei

Doza inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile. Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1.

Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei la pacienții cu LLC

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru a scădea treptat încărcătura tumorală (reducție) și pentru a scădea riscul de apariție a SLT.

Venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab

Venetoclax este administrat pentru un total de 12 cicluri, fiecare ciclu constând în 28 de zile: 6 cicluri în combinație cu obinutuzumab, urmate de 6 cicluri de venetoclax administrat în monoterapie.

Administrați obinutuzumab 100 mg în Ciclu 1 Ziua 1, urmate de 900 mg care pot fi administrate în Ziua 1 sau Ziua 2. Administrați 1000 mg în Zilele 8 și 15 ale Ciclului 1 și Ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile care urmează, pentru un total de 6 cicluri.

Începeți schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul 1) în Ciclu 1 Ziua 22 și continuați până la Ciclu 2 Ziua 28.

După terminarea schemei de ajustare a dozei, doza recomandată de venetoclax este de 400 mg o dată pe zi, de la Ciclu 3 Ziua 1 pentru obinutuzumab până în ultima zi a Ciclului 12.

Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab

Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1 pentru detalii privind tratamentul asociat).

Administrați rituximab după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile.

Venetoclax este administrat timp de 24 luni din Ciclu 1 Ziua 1 pentru rituximab (vezi pct 5.1).

Doza după titrare pentru venetoclax în monoterapie

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul este continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Leucemie acută mieloidă

Schema de dozare recomandată pentru venetoclax (inclusiv titrarea dozei) este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Calendarul creșterii dozei la pacienți cu LAM

Ziua	Doza zilnică de venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 și ulterior	400 mg

Azacitidina trebuie administrată la o doză de 75 mg/m² din aria suprafeței corporale (ASC) fie intravenos, fie subcutanat, în Zilele 1-7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în Ziua 1 a Ciclului 1.

Decitabina trebuie administrată la o doză de 20 mg/m² din ASC intravenos în Zilele 1-5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în Ziua 1 a Ciclului 1.

Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă, dacă este necesar, pentru abordarea terapeutică a toxicităților hematologice și pentru recuperarea hematologică (vezi tabelul 6).

Tratamentul cu venetoclax, în asociere cu un agent hipometilant, trebuie continuat până când se observă progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală (SLT)

Pacienții cărora li se administrează venetoclax pot dezvolta SLT. Punctul corespunzător de mai jos trebuie să fie consultat pentru detalii specifice privind tratamentul în funcție de indicația bolii.

Leucemie limfocitară cronică

Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii și astfel se asociază cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durată de 5 săptămâni la toți pacienții cu LLC, indiferent de încărcătura tumorală și de alte caracteristici ale pacientului. Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT care necesită tratament prompt pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei. Trebuie evaluați factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariție a SLT și trebuie asigurată o hidratare profilactică și trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienților înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT.

Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori, inclusiv comorbiditățile, în special funcția renală redusă [clearance-ul creatininei (ClCr) <80ml/minut] și încărcătura tumorală. Splenomegalia poate contribui la riscul general de apariție a SLT. Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax (vezi pct. 4.4).

Înainte de începerea tratamentului cu venetoclax, trebuie evaluată încărcătura tumorală la toți pacienții, inclusiv radiologic (de exemplu, tomografie computerizată [CT]). Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente.

Tabelul 3 de mai jos descrie măsurile profilactice și monitorizarea SLT, recomandate în timpul tratamentului cu venetoclax, în funcție de încărcătura tumorală pe baza datelor din studiile clinice (vezi pct. 4.4). În plus, trebuie luate în considerare toate comorbiditățile pacientului pentru o profilaxie și monitorizare corespunzătoare riscului, fie în regim ambulator, fie în condiții de spitalizare.

Tabelul 3: Măsurile profilactice ale SLT recomandate în funcție de încărcătura tumorală la pacienții cu LLC

Încărcătura tumorală		Profilaxie		Monitorizarea testelor biochimice sanguine ^{c,d}
		Hidratare ^a	Medicamente care scad acidul uric ^b	Stabilirea și frecvența evaluărilor
Redusă	Toți ganglionii <5 cm ȘI NAL < 25 x 10 ⁹ /l	Orală (1,5-2 l)	Alopurinol	Regim ambulator • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei
Medie	Orice ganglion între 5 cm și <10 cm SAU NAL ≥ 25 x 10 ⁹ /l	Orală (1,5-2 l) și se ia în considerare administrare suplimentară pe cale intravenoasă	Alopurinol	Regim ambulator • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Se ia în considerare spitalizarea în cazul pacienților cu ClCr <80ml/min; vezi mai jos pentru monitorizarea în timpul spitalizării

Încărcătura tumorală		Profilaxie		Monitorizarea testelor biochimice sanguine ^{c,d}
		Hidratare ^a	Medicamente care scad acidul uric ^b	Stabilirea și frecvența evaluărilor
Ridică	Orice ganglion ≥10 cm SAU NAL ≥25 x 10 ⁹ /l ȘI orice ganglion ≥5 cm	Orală (1,5-2 l) și pe cale intravenoasă (150-200 ml/h în funcție de toleranță)	Alopurinol; se ia în considerare rasburicaza, dacă nivelul inițial de acid uric este ridicat	În spital • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 4, 8, 12 și 24 de ore Regim ambulator • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore

NAL = număr absolut de limfocite; ClCr = clearance al creatininei.

^aPacienții trebuie instruiți să consume zilnic apă, începând cu 2 zile înainte de faza de ajustare a dozei și pe toată durata acesteia, în special înainte de și în zilele inițierii tratamentului și la fiecare creștere ulterioară a dozei. Se vor administra lichide intravenos în cazul pacienților care nu pot menține o hidratare corespunzătoare pe cale orală.

^bTrebuie inițiată administrarea de alopurinol sau inhibitor al xantin-oxidazei cu 2 sau 3 zile înainte de inițierea administrării de venetoclax.

^cTrebuie efectuate teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină); trebuie evaluate în timp real.

^dLa creșterea ulterioară a dozei, trebuie monitorizate testele biochimice sanguine la 6 până la 8 ore și la 24 de ore la pacienții care continuă să prezinte risc de SLT.

Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală și al altor tipuri de toxicitate

Leucemie limfocitară cronică

Poate fi necesară întreruperea administrării și/sau scăderea dozei în cazul apariției toxicității. Ajustările dozei recomandate în cazul apariției toxicității asociate venetoclaxului sunt prezentate în Tabelul 4 și Tabelul 5.

Tabelul 4: Ajustări ale dozei de venetoclax recomandate în caz de toxicități^a în LLC

Eveniment	Episod	Acțiune
Sindrom de liză tumorală		
Modificări ale testelor biochimice sanguine sau simptome sugestive pentru SLT	Orice episod	Amânați administrarea dozei din ziua următoare. Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, reluați tratamentul cu aceeași doză.
		În cazul oricăror modificări ale testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, reluați tratamentul cu o doză mai mică (vezi Tabelul 5).
		În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic ^b , reluați tratamentul cu o doză mai mică după remisiune (vezi Tabelul 5).

Eveniment	Episod	Acțiune
Toxicități non-hematologice		
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Primul episod	Întrerupeți administrarea de venetoclax. După remisiunea evenimentului de toxicitate la Gradul 1 sau până la nivelul inițial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză. Nu este necesară ajustarea dozei.
	Al doilea și următoarele	Întrerupeți administrarea de venetoclax. Atunci când se reia tratamentul cu venetoclax ca urmare a remisiunii, trebuie respectate recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 5. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
Toxicități hematologice		
Neutropenie de grad 3 însoțită de infecție sau febră sau toxicități hematologice de grad 4 (cu excepția limfopeniei)	Primul episod	Întrerupeți administrarea de venetoclax. Pentru a reduce riscurile de infecție asociate cu neutropenia, se poate administra factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) împreună cu venetoclax, dacă este indicat din punct de vedere clinic. După remisiunea evenimentului de toxicitate la Gradul 1 sau până la nivelul inițial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
	Al doilea și următoarele	Întrerupeți administrarea de venetoclax. Se ia în considerare administrarea de G-CSF, dacă este indicat din punct de vedere clinic. Atunci când se reia tratamentul cu venetoclax ca urmare a remisiunii, trebuie respectate recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 5. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, se ia în considerare oprirea tratamentului cu venetoclax. ^aReacțiile adverse au fost clasificate pe baza CTCAE NCI versiunea 4.0. ^bSLT manifestat clinic a fost definit ca SLT confirmat prin analize de laborator, cu consecințe clinice cum sunt: insuficiență renală acută, aritmii cardiace sau crize convulsive și/sau moarte subită (vezi pct. 4.8).		

Tabelul 5: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate pentru pacienții cu LLC

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Doza modificată trebuie continuată timp de 1 săptămână înainte de creșterea acesteia.	

La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni după ce au terminat perioada de titrare a dozei, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică (de exemplu, toate sau unele valori de ajustare a dozei; vezi Tabelul 5).

Leucemie acută mieloidă

Titrare a dozei zilnice de venetoclax este de 3 zile cu azacitidină sau decitabină (vezi Tabelul 2).

Trebuie să se respecte măsurile profilactice descrise în continuare:

Toți pacienții trebuie să aibă un număr de leucocite $<25 \times 10^9/l$ înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și poate fi necesară citoreducția înainte de tratament.

Toți pacienții trebuie să fie hidratați în mod adecvat și să li se administreze medicamente care scad acidul uric înainte de inițierea primei doze de venetoclax și în timpul perioadei de titrare a dozei.

Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax.

Testele biochimice sanguine trebuie să fie monitorizate înainte de administrarea dozei pentru riscul de apariție a SLT, la 6 până la 8 ore după fiecare doză nouă în timpul titrării și la 24 de ore după administrarea dozei finale.

Pentru pacienții cu risc de apariție a SLT (de exemplu, blaști circulanți, încărcătură leucemică mare în măduva osoasă, valori crescute ale lactat dehidrogenazei [LDH] înaintea tratamentului sau funcție renală redusă), trebuie luate în considerare măsuri suplimentare, inclusiv monitorizarea crescută a probelor de laborator și reducerea dozei inițiale de venetoclax. Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent până la remisiunea citopeniilor. Modificarea dozei și întreruperile din cauza citopeniilor depind de statusul remisiunii. Modificările dozei de venetoclax din cauza reacțiilor adverse sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Modificări recomandate ale dozei din cauza reacțiilor adverse în LAM

Reacție adversă	Episoade	Modificarea dozei
Reacții adverse hematologice		
Neutropenie de gradul 4 (NAN $<500/\text{microlitru}$) cu sau fără febră sau infecție; sau trombocitopenie de gradul 4 (număr de trombocite $<25 \times 10^3/\text{microlitru}$)	Episoade înainte de obținerea remisiunii ^a	În majoritatea cazurilor, nu întrerupeți tratamentul cu venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină din cauza citopeniilor înainte de a obține remisiunea.
	Primul episod după obținerea remisiunii și care durează cel puțin 7 zile	Amânați ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină și monitorizați hemoleucograma. Administrați factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) dacă este indicat clinic pentru neutropenie. După remisiune până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină.
	Episoade ulterioare în cicluri după obținerea remisiunii și care durează 7 zile sau mai mult	Amânați ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină și monitorizați hemoleucograma. Administrați G-CSF dacă este indicat clinic pentru neutropenie.

Reacție adversă	Episoade	Modificarea dozei
		După remisiune până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină și reduceți durata tratamentului cu venetoclax cu 7 zile în timpul fiecărui ciclu ulterior, cum ar fi 21 de zile în loc de 28 de zile. Consultați informațiile de prescriere a azacitidinei pentru informații suplimentare.
Reacții adverse non-hematologice		
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Orice episod	Întrerupeți administrarea de venetoclax dacă nu se obține remisiunea cu tratament de susținere. După remisiune până la gradul 1 sau la nivelul inițial, reluați administrarea de venetoclax cu aceeași doză.
^a Luați în considerare evaluarea măduvei osoase.		

Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax (adică C_{max} și ASC) și poate crește riscul de apariție a SLT, în perioada de inițiere a tratamentului și în perioada de ajustare a dozei, și de apariție a altor fenomene toxice (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu LLC, este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de titrare a dozei (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

La toți pacienții, dacă trebuie utilizat un inhibitor al CYP3A, urmați recomandările pentru gestionarea interacțiunilor medicamentoase sintetizate în Tabelul 7. Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată. Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Tabelul 7: Managementul potențialelor interacțiuni ale venetoclax cu inhibitori CYP3A

Inhibitor	Fază	LLC	LAM
Inhibitor puternic al CYP3A	Perioada de inițiere și de titrare a dozei	Contraindicat	Ziua 1 – 10 mg Ziua 2 – 20 mg Ziua 3 – 50 mg Ziua 4 – 100 mg sau mai puțin
	Doza zilnică constantă (după perioada de titrare a dozei)	Reduceți doza de venetoclax la 100 mg sau mai puțin (sau cu cel puțin 75% dacă este deja modificată din alte motive)	
Inhibitor moderat al CYP3A^a	Toate	Reduceți doza de venetoclax cu cel puțin 50%	
^a La pacienții cu LLC, evitați utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori moderați ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de titrare a dozei. Luați în considerare medicamente alternative sau reduceți doza de venetoclax așa cum este descris în acest tabel.			

Doză omisă

În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând

posibil, în aceeași zi. În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare.

Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doză, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei pentru pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (ClCr < 80 ml/minut) pot fi necesare profilaxie și monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei (vezi “Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală (SLT)” de mai sus). Venetoclax trebuie administrat pacienților cu insuficiență renală severă (ClCr ≥ 15 ml/minut și < 30 ml/minut) sau boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă (ClCr < 15 ml/min) numai dacă beneficiul depășește riscul și acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariție a SLT (vezi pct. 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată, severă sau boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei (vezi pct. 4.8).

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă o scădere a dozei cu cel puțin 50% în timpul tratamentului (vezi pct. 5.2). Acești pacienți trebuie să fie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea venetoclax la copii cu vârsta mai mică de 18 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare cu privire la doze.

Mod de administrare

Comprimatele filmate de Venclyxto sunt pentru utilizare orală. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariției ineficienței (vezi pct. 5.2). Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghițite.

În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineața pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator.

În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla și de fruct stea (carambola) (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La pacienții cu LLC, utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei (vezi pct. 4.2 și 4.5).

La toți pacienții, utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindrom de liză tumorală

La pacienții care au primit tratament cu venetoclax, a apărut sindromul de liză tumorală, inclusiv decesul și insuficiență renală care a necesitat dializă (vezi pct. 4.8).

Venetoclax poate determina scăderea rapidă a tumorii și acest lucru reprezintă un risc de SLT la inițierea și în timpul perioadei de ajustare a dozei. Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru apariția SLT care necesită intervenție promptă pot să apară la un interval de numai 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei. În timpul supravegherii după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de SLT, inclusiv decese, după administrarea unei singure doze de 20 mg de venetoclax. Trebuie urmate informațiile descrise la pct. 4.2, inclusiv evaluarea riscului, măsurile profilactice, calendarul de titrare și de ajustare a dozei, monitorizarea analizelor de laborator și interacțiunile medicamentoase, pentru a preveni și a reduce riscul de SLT.

Riscul de apariție a SLT este un proces continuu având ca bază mai mulți factori, inclusiv comorbidități (în special funcția renală redusă), încărcătură tumorală și splenomegalie în LLC.

Toți pacienții trebuie evaluați pentru stabilirea riscului și trebuie să primească măsuri profilactice adecvate pentru SLT, inclusiv hidratare și medicamente care scad acidul uric. Trebuie monitorizate testele biochimice sanguine și, în cazul valorilor anormale, trebuie corectate imediat. Trebuie să se folosească măsuri mai susținute (hidratare intravenoasă, monitorizare frecventă, spitalizare) pe măsură ce crește riscul general. Administrarea dozei trebuie întreruptă, dacă acest lucru este necesar; când se reia administrarea de venetoclax, trebuie respectate recomandările privind modificarea dozei (vezi Tabelul 4 și Tabelul 5). Trebuie urmate instrucțiunile pentru “Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală (SLT)” (vezi pct. 4.2).

Utilizarea concomitentă a acestui medicament cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și poate crește riscul de apariție a SLT la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei (vezi pct. 4.2 și 4.3). De asemenea, inhibitorii gp-P sau BCRP pot să crească expunerea la venetoclax (vezi pct 4.5).

Neutropenie și infecții

În studiile în care pacienții au fost tratați cu venetoclax în asociere cu rituximab sau obinutuzumab și în studiile cu venetoclax în monoterapie, s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4 la pacienții cu LLC (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu LAM, neutropenia de gradul 3 sau 4 este frecventă înainte de începerea tratamentului. Numărul de neutrofile poate scădea cu venetoclax în asociere cu un agent hipometilant. Neutropenia poate reapărea odată cu ciclurile de terapie ulterioare.

Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului. Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate infecții grave, inclusiv cazuri de sepsis cu rezultat letal (vezi pct. 4.8). Este necesară monitorizarea oricăror semne sau simptome de infecție. Infecțiile suspectate trebuie să primească un

tratament prompt, inclusiv terapii antimicrobiene, întreruperea sau reducerea dozei și utilizarea factorilor de creștere (de exemplu, G-CSF) după caz (vezi pct. 4.2).

Imunizare

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea imunizării cu vaccinuri vii atenuate în timpul sau după terminarea tratamentului cu venetoclax. Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.

Inductori ai CYP3A

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate duce la scăderea expunerii la venetoclax și ca urmare la apariția riscului de lipsă a eficacității. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax (vezi pct. 4.6).

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Venetoclax este metabolizat în principal de către CYP3A.

Medicamente care pot modifica concentrațiile plasmatice de venetoclax

Inhibitori ai CYP3A

La 11 pacienți, utilizarea concomitentă a venetoclax cu ketoconazol 400 mg (un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor puternic al gp-P și BCRP), administrat o dată pe zi, timp de 7 zile a crescut valoarea C_{max} a venetoclax de 2,3 ori și valoarea ASC de 6,4 ori. La 6 subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de ritonavir 50 mg o dată pe zi, un inhibitor puternic al CYP3A și gp-P, timp de 14 zile, a crescut C_{max} a venetoclax de 2,4 ori și ASC de 7,9 ori. Comparativ cu venetoclax 400 mg administrat în monoterapie, administrarea concomitentă de posaconazol 300 mg, un inhibitor puternic al CYP3A și gp-P, cu venetoclax 50 mg și 100 mg, timp de 7 zile, la 12 pacienți, a crescut C_{max} al venetoclax de 1,6 ori și de 1,9 ori, și ASC de 1,9 ori și, respectiv, de 2,4 ori. Se așteaptă ca administrarea concomitentă de venetoclax cu alți inhibitori puternici ai CYP3A4 să crească ASC a venetoclax în medie de 5,8 până la 7,8 ori.

Pentru pacienții care necesită utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, ritonavir) sau cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, ciprofloxacină, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil), dozele de venetoclax trebuie administrate conform Tabelului 7. Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată. Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului (vezi pct. 4.2).

Trebuie evitată utilizarea produselor care conțin grapefruit, portocale de Sevilla și fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu venetoclax deoarece conțin inhibitori ai CYP3A.

Inhibitori ai gp-P și ai BCRP

Venetoclax este un substrat pentru gp-P și BCRP. La 11 voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de venetoclax cu o doză unică de 600 mg de rifampicină, un inhibitor al gp-P, a crescut valoarea C_{max} a venetoclax cu 106% și a ASC cu 78%. Trebuie evitată administrarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori ai gp-P și ai BCRP la inițierea și în timpul perioadei de ajustare a dozei; dacă trebuie utilizat un inhibitor al gp-P și al BCRP, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.4).

Inductori ai CYP3A

La 10 voluntari sănătoși, valoarea C_{max} a venetoclax a scăzut cu 42% și valoarea ASC a scăzut cu 71% atunci când s-a administrat concomitent o dată pe zi o doză de 600 mg rifampicină, un inductor puternic al CYP3A, timp de 13 zile. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină) sau cu inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină). Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice care determină o inducție a CYP3A mai mică. Produsele care conțin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu venetoclax, deoarece pot determina reducerea eficacității (vezi pct. 4.3).

Azitromicină

Într-un studiu privind interacțiunea medicamentoasă la 12 subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de 500 mg azitromicină în prima zi, urmată de 250 mg azitromicină o dată pe zi timp de 4 zile, a scăzut C_{max} a venetoclax cu 25% și ASC cu 35%. În timpul utilizării pe termen scurt, nu este necesară ajustarea dozei de azitromicină atunci când se administrează concomitent cu venetoclax.

Medicamente care scad aciditatea gastrică

Conform analizei de farmacocinetică populațională, medicamentele care scad aciditatea gastrică (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H2, antiacide) nu au niciun efect asupra biodisponibilității venetoclax.

Chelatori ai acizilor biliari

Nu se recomandă administrarea concomitentă a chelatorilor acizilor biliari cu venetoclax deoarece acest lucru poate reduce absorbția venetoclax. Dacă trebuie să se administreze concomitent un chelator al acizilor biliari cu venetoclax, trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru chelatorul acizilor biliari pentru a reduce riscul unei interacțiuni, iar venetoclax trebuie administrat la un interval de cel puțin 4-6 ore după chelator.

Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de venetoclax

Warfarină

Într-un studiu de evaluare a interacțiunilor medicamentoase efectuat la trei voluntari sănătoși, administrarea unei doze unice de 400 mg venetoclax concomitent cu 5 mg warfarină a determinat o creștere de 18% până la 28% a valorii C_{max} și a ASC a R-warfarinei și S-warfarinei. Deoarece doza de venetoclax utilizată nu a atins starea de echilibru, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR) la pacienții care utilizează warfarină.

Substraturi ale gp-P, BCRP și OATP1B1

Venetoclax este un inhibitor al gp-P, BCRP și al OATP1B1, *in vitro*. Într-un studiu privind interacțiunea medicamentoasă, administrarea unei doze unice de 100 mg de venetoclax cu 0,5 mg digoxină, un substrat al gp-P, a determinat o creștere cu 35% a C_{max} a digoxinei și o creștere cu 9% a

ASC a digoxinei. Trebuie evitată administrarea concomitentă a substraturilor gp-P sau BCRP cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran, everolimus, sirolimus) cu venetoclax.

Dacă trebuie să se utilizeze un substrat al gp-P sau al BCRP cu indice terapeutic îngust, acesta trebuie utilizat cu precauție. Pentru un substrat al gp-P sau BCRP administrat pe cale orală sensibil la inhibarea în tractul gastro-intestinal (de exemplu, dabigatran etexilat), administrarea acestuia trebuie să se facă separat de administrarea venetoclax cât de mult posibil pentru a minimiza o potențială interacțiune.

În cazul în care o statină (substrat OATP) este utilizată concomitent cu venetoclax, se recomandă monitorizarea atentă a toxicității legate de statine.

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Venclyxto și timp de cel puțin 30 de zile după oprirea tratamentului. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului. În prezent nu se cunoaște dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și de aceea femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.

Sarcină

Conform studiilor de evaluare a toxicității embrio-fetale la animale (vezi pct. 5.3), venetoclax poate avea efecte nocive asupra fătului atunci când este administrat la femeile gravide.

Nu există date suficiente și bine controlate ca urmare a utilizării venetoclax la femeile gravide. Studiile la animale au arătat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive foarte eficiente.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă venetoclax sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru sugarii care sunt alăptați.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Venclyxto.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date privind efectul venetoclax asupra fertilității la om. Conform datelor de toxicitate testiculară înregistrate la câini cu expuneri relevante clinic, fertilitatea la sexul masculin poate fi compromisă din cauza tratamentului cu venetoclax (vezi pct. 5.3). Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienți de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Venclyxto nu are, sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La unii pacienți care utilizează venetoclax s-a raportat oboseală și amețeală și acest lucru trebuie avut în vedere atunci când se evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Leucemie limfocitară cronică

Profilul general de siguranță al tratamentului cu Venclyxto se bazează pe datele din studii clinice cu venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab sau rituximab sau în monoterapie la 758 de pacienți cu LLC. Analiza privind siguranța include pacienți din două studii de fază 3 (CLL14 și MURANO), două studii de fază 2 (M13-982 și M14-032) și un studiu de fază 1 (M12-175). CLL14 a fost un studiu randomizat, controlat, în care 212 pacienți cu LLC netratată anterior și comorbidități au primit venetoclax în combinație cu obinutuzumab. MURANO a fost un studiu randomizat, controlat în care 194 de pacienți tratați anterior pentru LLC au primit venetoclax în asociere cu rituximab. În studiile de fază 2 și fază 1, au fost tratați cu venetoclax în monoterapie 352 de pacienți cu LLC tratați anterior, care au inclus 212 pacienți cu deleție 17p și 146 de pacienți care au avut eșec la tratamentul cu un inhibitor al căii receptorilor celulelor B (vezi pct. 5.1).

În studiile în care pacienții au fost tratați cu venetoclax în asociere cu obinutuzumab sau rituximab, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$), indiferent de gradul acestora, au fost neutropenie, diaree și infecție a căilor respiratorii superioare. În studiile în care s-a utilizat monoterapia, cele mai frecvente reacții adverse au fost neutropenie/scădere a numărului de neutrofile, diaree, greață, anemie, fatigabilitate și infecție a căilor respiratorii superioare.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse grave ($\geq 2\%$) la pacienții care au primit venetoclax în asociere cu obinutuzumab sau rituximab au fost pneumonie, sepsis, neutropenie febrilă și SLT. În studiile cu venetoclax în monoterapie, cele mai frecvent raportate reacții adverse grave ($\geq 2\%$) au fost pneumonie și neutropenie febrilă.

Leucemie acută mieloidă

Profilul general de siguranță al Venclyxto se bazează pe datele de la 314 pacienți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM) tratați în studii clinice cu venetoclax în asociere cu un agent hipometilant (azacitidină sau decitabină) (VIALE-A de fază 3, randomizat, și M14-358 de fază 1, nerandomizat).

În studiul VIALE-A, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) de orice grad la pacienții cărora li s-a administrat venetoclax în asociere cu azacitidină au fost trombocitopenie, neutropenie, neutropenie febrilă, greață, diaree, vărsături, anemie, fatigabilitate, pneumonie, hipopotasemie și scăderea poftei de mâncare.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse grave ($\geq 5\%$) la pacienții care au primit venetoclax în asociere cu azacitidină au fost neutropenie febrilă, pneumonie, sepsis și hemoragie.

În studiul M14-358, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) de orice grad la pacienții cărora li s-a administrat venetoclax în asociere cu decitabină au fost trombocitopenie, neutropenie febrilă, greață, hemoragie, pneumonie, diaree, fatigabilitate, amețeli/sincopă, vărsături, neutropenie, hipotensiune arterială, hipopotasemie, scăderea apetitului alimentar, cefalee, dureri abdominale și anemie. Cel mai frecvent raportate reacții adverse grave ($\geq 5\%$) au fost neutropenie febrilă, pneumonie, bacteriemie și sepsis.

Rata mortalității la 30 de zile în studiul VIALE-A a fost de 7,4% (21/283) cu venetoclax în asociere cu azacitidină și de 6,3% (9/144) în brațul placebo cu azacitidină.

Rata mortalității la 30 de zile în studiul M14-358 cu venetoclax în asociere cu decitabină a fost de 6,5% (2/31).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în continuare în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Leucemie limfocitară cronică

Frecvențele reacțiilor adverse raportate cu Venclyxto, în asociere cu obinutuzumab, rituximab sau în monoterapie la pacienții cu LLC sunt rezumate în Tabelul 8.

Tabelul 8: Reacții adverse în legătură cu medicamentul raportate la pacienți cu LLC tratați cu venetoclax

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Toate gradele ^a	Grad $\geq 3^a$
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Pneumonie Infecție a căilor respiratorii superioare	
	Frecvente	Sepsis Infecție a căilor urinare	Sepsis Pneumonie Infecție a tractului urinar Infecție a căilor respiratorii superioare
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Neutropenie Anemie Limfopenie	Neutropenie Anemie
	Frecvente	Neutropenie febrilă	Neutropenie febrilă Limfopenie
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hiperpotasemie Hiperfosfatemie Hipocalcemie	
	Frecvente	Sindrom de liză tumorală Hiperuricemie	Sindrom de liză tumorală Hiperpotasemie Hiperfosfatemie Hipocalcemie Hiperuricemie
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Vărsături Greață Constipație	
	Frecvente		Diaree Vărsături Greață
	Mai puțin frecvente		Constipație
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	
	Frecvente		Fatigabilitate

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Toate gradele ^a	Grad $\geq 3^a$
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a concentrației de creatinină în sânge	
	Mai puțin frecvente		Creștere a concentrației de creatinină în sânge
^a Este raportată numai cea mai mare frecvență observată în studii (pe baza studiilor CLL14, MURANO M13-982, M14-032 și M12-175).			

Leucemie acută mieloidă

Frecvențele reacțiilor adverse raportate cu Venclyxto în asociere cu un agent hipometilant la pacienții cu LAM sunt rezumate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Reacții adverse în legătură cu medicamentul raportate la pacienți cu LAM tratați cu venetoclax

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Toate gradele ^a	Grad $\geq 3^a$
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Pneumonie ^b Sepsis ^b Infecție a căilor urinare	Pneumonie ^b Sepsis ^b
	Frecvente		Infecție a căilor urinare
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Neutropenie ^b Neutropenie febrilă Anemie ^b Trombocitopenie ^b	Neutropenie ^b Neutropenie febrilă Anemie ^b Trombocitopenie ^b
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hipopotasemie Poftă de mâncare scăzută	Hipopotasemie
	Frecvente	Sindrom de liză tumorală	Poftă de mâncare scăzută
	Mai puțin frecvente		Sindrom de liză tumorală
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeală/sincopă ^b Cefalee	
	Frecvente		Amețeală/sincopă ^b
	Mai puțin frecvente		Cefalee
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială Hemoragie ^b	Hemoragie ^b
	Frecvente		Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Dispnee	
	Frecvente		Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață Diaree Vărsături Stomatită Dureri abdominale	
	Frecvente		Greață Diaree Vărsături

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Toate gradele ^a	Grad ≥3 ^a
	Mai puțin frecvente		Stomatită
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Colecistită/colelitiază ^b	Colecistită/colelitiază ^b
Tulburări musculo-scheletice și tulburări ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie	
	Mai puțin frecvente		Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate Astenie	
	Frecvente		Fatigabilitate Astenie
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Scădere ponderală Creștere a valorii bilirubinei sanguine	
	Frecvente		Scădere ponderală Creștere a valorii bilirubinei sanguine
^a Este raportată numai cea mai mare frecvență observată în studii (pe baza studiilor VIALE-A și M14-358).			
^b Include mai mulți termeni de reacții adverse.			

Întreruperea tratamentului și scăderea dozelor din cauza reacțiilor adverse

Leucemie limfocitară cronică

În studiile CLL14 și MURANO, 16% dintre pacienții tratați cu venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab sau rituximab, au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. În studiile în care s-a utilizat venetoclax în monoterapie, 11% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

Au fost scăzute dozele din cauza reacțiilor adverse la 21% dintre pacienții tratați cu venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab în studiul CLL14, la 15% dintre pacienți tratați cu venetoclax administrat în asociere cu rituximab în studiul MURANO și la 14% dintre pacienți în studiile cu venetoclax în monoterapie.

Au fost întrerupte dozele din cauza reacțiilor adverse, la 74% dintre pacienții tratați cu venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab în studiul CLL14, la 71% dintre pacienții tratați cu venetoclax administrat în asociere cu rituximab în studiul MURANO; neutropenia a fost cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea dozelor de venetoclax (41% și 43%) în studiile CLL14, respectiv MURANO. În studiile în care s-a utilizat venetoclax în monoterapie, 40% dintre pacienți au întrerupt dozele din cauza reacțiilor adverse; neutropenia a fost cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea dozelor de venetoclax (5%).

Leucemie acută mieloidă

În studiul VIALE-A, tratamentul cu venetoclax a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse la 24% dintre pacienții tratați cu venetoclax în asociere cu azacitidină. Dozele de venetoclax au fost reduse din cauza reacțiilor adverse la 2% dintre pacienți. Administrarea dozelor de venetoclax din cauza reacțiilor adverse a fost întreruptă la 72% dintre pacienți. Dintre pacienții care au obținut eliminarea leucemiei din măduva osoasă, 53% au suferit întreruperi ale dozei din cauza unor valori NAN <500/microlitru.

Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea dozei (>10%) de venetoclax au fost neutropenie febrilă, neutropenie, pneumonie și trombocitopenie.

În studiul M14-358, tratamentul cu venetoclax din cauza reacțiilor adverse a fost întrerupt la 26% dintre pacienții cărora li s-a administrat venetoclax în asociere cu decitabină. Dozele au fost reduse din cauza reacțiilor adverse la 6% dintre pacienți. Administrarea dozelor din cauza reacțiilor adverse a fost întreruptă la 65% dintre pacienți; cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea dozei ($\geq 5\%$) de venetoclax au fost neutropenie febrilă, neutropenie/număr scăzut de neutrofile, pneumonie, număr scăzut de trombocite și număr scăzut de leucocite în sânge.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală este un risc important identificat la inițierea tratamentului cu venetoclax.

Leucemie limfocitară cronică

În studii de fază 1 inițiale de stabilire a dozei, în care perioada de ajustare a dozei a fost mai scurtă (2 până la 3 săptămâni) și în care doza de inițiere a fost mai mare, incidența SLT a fost de 13% (10/77; 5 cazuri SLT confirmate prin analize de laborator; 5 cazuri SLT manifestate clinic), inclusiv 2 decese și 3 evenimente de insuficiență renală acută, un caz necesitând dializă.

Riscul de SLT a scăzut după reevaluarea dozelor și modificarea măsurilor profilactice și de monitorizare. În studiile clinice efectuate cu venetoclax, pacienții cu orice ganglion măsurabil ≥ 10 cm sau cei atât cu NAL $\geq 25 \times 10^9/l$ cât și cu orice ganglion măsurabil ≥ 5 cm au fost internați pentru a asigura un nivel mai mare de hidratare și monitorizare pe durata primei zile de administrare a dozei de 20 mg și de 50 mg în timpul perioadei de ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

În studiile M13-982 și M14-032, incidența SLT a fost de 2% din 168 de pacienți cu LLC care au început cu o doză zilnică de 20 mg și au crescut doza pe durata a 5 săptămâni până la doza zilnică de 400 mg. Toate evenimentele au fost de SLT confirmat prin analize de laborator (modificări ale testelor de laborator care au îndeplinit ≥ 2 dintre criteriile următoare la un interval de timp de 24 de ore unul față de altul: potasiu >6 mmol/l, acid uric >476 $\mu\text{mol/l}$, calciu $<1,75$ mmol/l sau fosfor $>1,5$ mmol/l; sau au fost raportate ca evenimente de tip SLT) și au apărut la pacienții cu un ganglion/ganglioni ≥ 5 cm sau NAL $\geq 25 \times 10^9/l$. La acești pacienți nu s-au observat cazuri de SLT cu consecințe clinice cum sunt insuficiență renală acută, aritmii cardiace sau moarte subită și/sau crize convulsive. Toți pacienții au avut un nivel al ClCr ≥ 50 ml/minut.

În studiul deschis, randomizat, de fază 3 (MURANO), incidența SLT a fost de 3% (6/194) la pacienții tratați cu venetoclax + rituximab. După ce 77/389 pacienți au fost înrolați în studiu, protocolul a fost modificat pentru a include măsurile de profilaxie și monitorizare ale SLT actual descrise la „Doze” (vezi pct. 4.2). Toate evenimentele de SLT au apărut în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax și s-au rezolvat în două zile. Toți cei șase pacienți au efectuat titrarea dozei și au atins doza zilnică recomandată de venetoclax de 400 mg. Nu s-a observat SLT clinic la pacienții care au urmat schema de titrare a dozei de 5 săptămâni și măsurile de profilaxie și monitorizare ale SLT (vezi pct. 4.2). Procentele modificărilor testelor de laborator cu grad ≥ 3 relevante pentru SLT au fost hiperpotasemia 1%, hiperfosfatemia 1% și hiperuricemia 1%.

În studiul deschis, randomizat, de fază 3 (CLL14), incidența SLT a fost de 1,4% (3/212) la pacienții tratați cu venetoclax + obinutuzumab. Toate cele trei evenimente de SLT s-au rezolvat și nu au condus la retragerea din studiu. În două cazuri, administrarea de obinutuzumab a fost amânată, ca răspuns la evenimentele SLT.

În timpul supravegherii după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de SLT, inclusiv decese, după administrarea unei singure doze de 20 mg de venetoclax (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Leucemie acută mieloidă

În studiul de fază 3, randomizat (VIALE-A) cu venetoclax în asociere cu azacitidină, incidența SLT a fost de 1,1% (3/283, 1 SLT clinic). Studiul a necesitat reducerea numărului de leucocite din sânge la $<25 \times 10^9/l$ înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și un calendar de titrare a dozei, în plus față de măsurile standard de profilaxie și de monitorizare (vezi pct. 4.2). Toate cazurile de SLT au apărut în timpul titrării dozei.

În studiul M14-358, nu au fost raportate evenimente de SLT clinice sau de laborator cu venetoclax în asociere cu decitabină.

Neutropenie și infecții

Neutropenia este un risc identificat în tratamentul cu Venclyxto.

Leucemie limfocitară cronică

În studiul CLL14, neutropenia (toate gradele) a fost raportată la 58% dintre pacienții din brațul venetoclax + obinutuzumab; 41% dintre pacienții tratați cu venetoclax + obinutuzumab au întrerupt doza și 2% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu venetoclax din cauza neutropeniei. A fost raportată neutropenie de gradul 3 la 25% dintre pacienți și neutropenie de gradul 4 la 28% dintre pacienții. Durata medie a neutropeniei de gradul 3 sau 4 a fost de 22 de zile (interval: de la 2 până la 363 zile). S-a raportat neutropenie febrilă la 6% dintre pacienți, infecții de gradul ≥ 3 la 19% și infecții grave la 19% dintre pacienți. Decesele cauzate de infecție au avut loc la 1,9% dintre pacienți, în timpul tratamentului și 1,9% dintre pacienți, după întreruperea tratamentului.

În studiul MURANO, neutropenia (toate gradele) a fost raportată la 61% de pacienți din brațul venetoclax + rituximab. Patruzeci și trei la sută dintre pacienții tratați cu venetoclax + rituximab au întrerupt doza și 3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu venetoclax din cauza neutropeniei. Neutropenia de gradul 3 a fost raportată la 32% dintre pacienți și neutropenia de gradul 4 la 26% dintre pacienți. Durata mediană a neutropeniei de gradul 3 sau 4 a fost de 8 zile (interval: de la 1 până la 712 zile). În tratamentul cu venetoclax + rituximab, neutropenia febrilă a fost raportată la 4% dintre pacienți, infecții de grad ≥ 3 la 18% și infecțiile grave la 21% dintre pacienți.

Leucemie acută mieloidă

În studiul VIALE-A, neutropenia de grad ≥ 3 a fost raportată la 45% dintre pacienți. Următoarele au fost raportate, de asemenea, în brațul venetoclax + azacitidină versus brațul placebo + azacitidină, respectiv: neutropenie febrilă 42% față de 19%, infecții de grad ≥ 3 64% față de 51% și infecții grave 57% față de 44%.

În studiul M14-358, neutropenia a fost raportată la 35% dintre pacienți (toate gradele) și la 35% dintre pacienți (gradul 3 sau 4) din brațul venetoclax + decitabină.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al venetoclax la pacienții copii și adolescenți se bazează pe datele obținute într-un studiu deschis, de fază 1 (M13-833) la 140 de pacienți copii și adolescenți și adulți tineri cu malignități recidivate sau refractare (vezi pct. 5.1). În cadrul studiului nu au fost identificate riscuri sau probleme noi legate de siguranță.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru venetoclax. Pacienții la care apare supradozaj trebuie monitorizați atent și să li se administreze tratament de susținere adecvat. În timpul perioadei de ajustare a dozei de venetoclax, tratamentul trebuie întrerupt și pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor și simptomelor ale SLT (febră, frisoane, greață, vărsături, confuzie, dispnee, crize convulsive, ritm cardiac neregulat, urină închisă la culoare sau tulbure, stare neobișnuită de oboseală, durere musculară sau articulară, durere și distensie abdominale) împreună cu alte tipuri de toxicitate (vezi pct. 4.2). Dializa nu duce la eliminarea venetoclax.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XX52

Mecanism de acțiune

Venetoclax este un inhibitor puternic, selectiv al limfomului cu celule B (BCL) 2, o proteină anti-apoptotică. Supraexpresia BCL-2 a fost demonstrată la nivelul celulelor din LLC și LAM, unde mediază supraviețuirea celulelor tumorale și a fost asociată cu rezistența la chimioterapice. Venetoclax se leagă direct de situsul BH3 al BCL-2, înlocuind proteinele pro-apoptotice care conțin situsul BH3, cum este BIM, pentru a iniția permeabilizarea membranei mitocondriale externe (PMME), activarea caspazei și moartea celulară programată. În studiile non-clinice, venetoclax a demonstrat activitate citotoxică la nivelul celulelor tumorale care prezintă supraexpresie a BCL-2.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

Într-un studiu deschis, cu un singur brat, la 176 pacienți s-a evaluat efectul administrării unor doze multiple de venetoclax de până la 1200 mg o dată pe zi asupra intervalului QTc. Venetoclax nu a avut niciun efect asupra intervalului QTc și nu a existat nicio relație între expunerea la venetoclax și modificări ale intervalului QTc.

Eficacitate și siguranță clinică

Leucemie limfocitară cronică

Venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab pentru tratamentul pacienților cu LLC netratată anterior, studiul BO25323 (CLL14)

Un studiu randomizat (1:1), multicentric, deschis de fază 3, a evaluat eficacitatea și siguranța venetoclax + obinutuzumab față de obinutuzumab + clorambucil la pacienții cu LLC netratată anterior și comorbidități (scor total Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] >6 sau clearance al creatininei [ClCr] <70 ml/minut). Pacienții din studiu au fost evaluați pentru riscul de SLT și au primit profilaxie corespunzătoare, anterior administrării obinutuzumab. Toți pacienții au primit obinutuzumab 100 mg în Ciclu 1 Ziua 1, urmate de 900 mg care puteau fi administrate în Ziua 1 sau Ziua 2, apoi doza de 1000 mg în Zilele 8 și 15 ale Ciclului 1, și în Ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior, pentru un total de 6 cicluri. În Ziua 22 a Ciclului 1, pacienții din brațul venetoclax + obinutuzumab au început schema de ajustare a dozei de venetoclax de 5 săptămâni, continuând până la Ciclu 2 Ziua 28. După terminarea schemei de ajustare a dozei, pacienții au continuat tratamentul cu venetoclax 400 mg o dată pe zi din Ciclu 3 Ziua 1 până în ultima zi a Ciclului 12. Fiecare ciclu a avut 28 de zile. Pacienții randomizați din brațul obinutuzumab + clorambucil, au primit pe cale orală 0,5 mg/kg clorambucil în Ziua 1 și

Ziua 15 din Ciclul 1-12. Pacienții au continuat să fie urmăriți după terminarea tratamentului pentru progresia bolii și supraviețuirea globală (SG).

Caracteristicile demografice și de boală la inițiere au fost similare între brațele studiului. Vârsta mediană a fost de 72 de ani (interval: 41 până la 89 de ani), 89% au fost caucazieni și 67% bărbați; 36% și 43% au fost în stadiul Binet B, respectiv C. Scorul median CIRS a fost 8,0 (interval: 0 până la 28) și 58% dintre pacienți au avut ClCr <70ml/minut. A fost detectată o deleție 17p la 8% dintre pacienți, mutații *TP53* la 10%, deleție 11q la 19% și gene *IgVH* fără mutație la 57%. Timpul median de monitorizare pentru analiza primară a fost de 28 de luni (interval: 0 până la 36 luni).

La inițiere, în ambele brațe ale studiului, numărul median al limfocitelor a fost 55×10^9 celule/l. În Ciclul 1 Ziua 15, numărul median a scăzut la $1,03 \times 10^9$ celule/l (interval: 0,2 până la $43,4 \times 10^9$ celule/l) în brațul obinutuzumab + clorambucil și $1,27 \times 10^9$ celule/l (interval: 0,2 până la $83,7 \times 10^9$ celule/l) în brațul venetoclax + obinutuzumab.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) a fost evaluată de către investigatori utilizând ghidurile Grupului de lucru (WG) sponsorizat de Institutul Național pentru Cancer (National Cancer Institute) (WG-NCI) (2008) actualizate de Grupul Internațional pentru Leucemie Limfocitară Cronică (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia - IWLLC).

La momentul analizei primare (data limită de colectare a datelor 17 august 2018), 14% (30/216) dintre pacienții din brațul venetoclax + obinutuzumab au avut un eveniment SFPB de progresie a bolii sau deces, comparativ cu 36% (77/216) din brațul obinutuzumab + clorambucil, conform evaluării efectuate de către investigatori [rată de risc (RR): 0,35 (interval de încredere (Î) 95%: 0,23, 0,53); $p < 0,0001$, pe baza testului log-rank stratificat]. Mediana SFPB nu a fost atinsă în niciun braț al studiului.

Supraviețuirea fără progresia bolii a fost evaluată și de către un Comitet Independent de Evaluare (CIE) (Independent Review Committee (IRC)) și a fost consecventă cu SFPB evaluată de către investigator.

Rata răspunsului global (RRG) evaluată de către investigator a fost de 85% (Î 95%: 79,2, 89,2) și de 71% (Î 95%: 64,8, 77,2) în brațul venetoclax + obinutuzumab și, respectiv, obinutuzumab + clorambucil ($p = 0,0007$, testul Cochran-Mantel-Haenszel). Rata de remisiune completă + remisiune completă cu recuperare medulară incompletă (RC + RCi) evaluată de către investigator a fost de 50% și de 23% în brațul venetoclax + obinutuzumab și, respectiv, obinutuzumab + clorambucil ($p < 0,0001$, testul Cochran-Mantel-Haenszel).

Boala reziduală minimă (BRM) la sfârșitul tratamentului a fost evaluată folosind reacția în lanț a polimerazei oligonucleotidelor specifice alelei (ASO-PCR). Negativarea BRM a fost definită ca mai puțin de o celulă LLC la 10^4 leucocite. Ratele de negativare a BRM în sângele periferic au fost de 76% (Î 95%: 69,2, 81,1) în brațul venetoclax + obinutuzumab, comparativ cu 35% (Î 95%: 28,8, 42,0) în brațul obinutuzumab + clorambucil ($p < 0,0001$). Conform protocolului, BRM în măduva osoasă a fost evaluată doar la pacienții cu răspuns [RC/RCi și remisiune parțială (RP)]. Ratele de negativare a BRM în măduva osoasă au fost de 57% (Î 95%: 50,1, 63,6) în brațul venetoclax + obinutuzumab și de 17% (Î 95%: 12,4, 22,8) în brațul obinutuzumab + clorambucil ($p < 0,0001$).

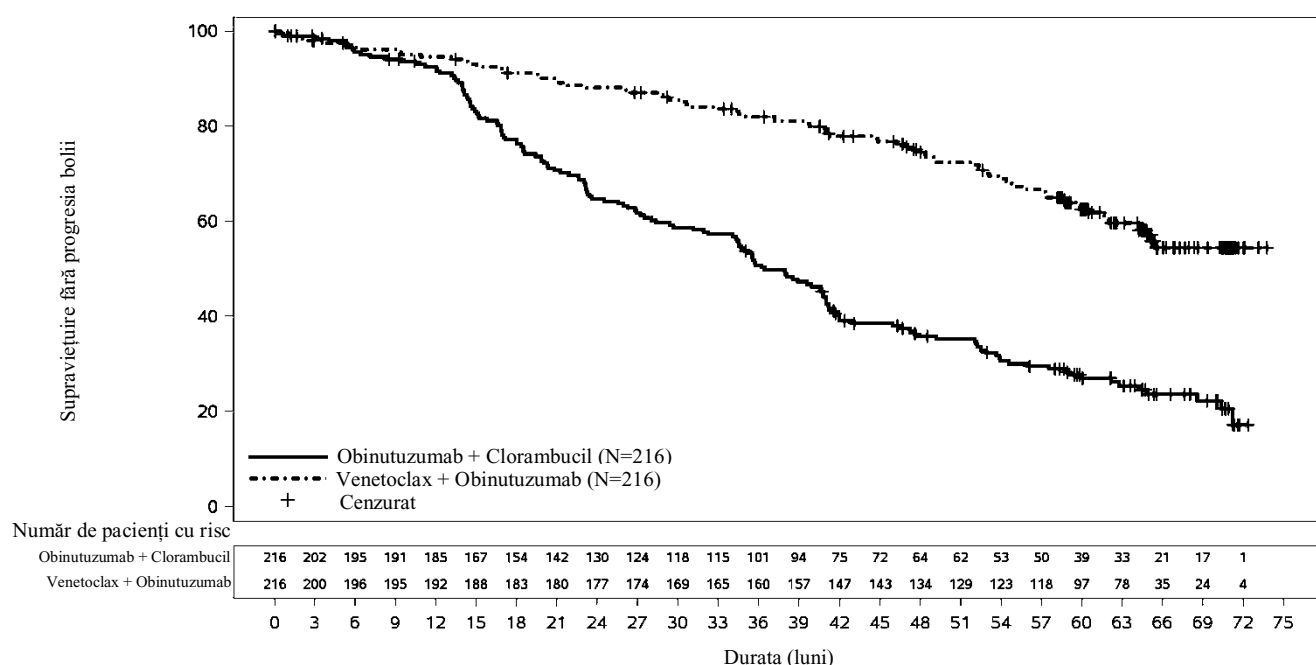
Monitorizarea timp de 65 de luni

S-a evaluat eficacitatea după o perioadă mediană de monitorizare de 65 de luni (data limită de colectare a datelor 8 noiembrie 2021). Rezultatele de eficacitate pentru urmărirea de 65 de luni în studiul CLL14 sunt prezentate în Tabelul 10. Curba Kaplan-Meier a SFPB evaluată de către investigator este prezentată în Figura 1.

Tabelul 10: Rezultatele eficacității evaluate de către investigator în studiul CLL14 (monitorizare timp de 65 de luni)

Obiectivul de evaluare	Venetoclax + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + clorambucil N = 216
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Număr de evenimente (%)	80 (37)	150 (69)
Mediana, luni (ÎÎ 95%)	NA (64,8, NE)	36,4 (34,1, 41,0)
Rata de risc, stratificat (ÎÎ 95%)	0,35 (0,26, 0,46)	
Supraviețuirea globală		
Număr de evenimente (%)	40 (19)	57 (26)
Rata de risc, stratificat (ÎÎ 95%)	0,72 (0,48, 1,09)	
ÎÎ = interval de încredere; NE = nu poate fi evaluat; NA = nu a fost atins		

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii, evaluată de către investigator (populație aflată în intenție de tratament) în studiul CLL14, cu monitorizare timp de 65 de luni



Beneficiul tratamentului cu venetoclax + obinutuzumab versus obinutuzumab + clorambucil asupra SFPB a fost observat la toate subgrupurile de pacienți evaluați, inclusiv la pacienții cu risc crescut care prezintă deleție 17p și/sau mutație *TP53* și/sau *IgVH* fără mutație.

Venetoclax administrat în asociere cu rituximab pentru tratamentul pacienților cu LLC care au primit anterior cel puțin un tratament – studiul GO28667 (MURANO)

Un studiu randomizat (1:1), multicentric, deschis de fază 3 a evaluat eficacitatea și siguranța tratamentului venetoclax + rituximab comparativ cu bendamustină + rituximab la pacienți cu LLC tratați anterior. Pacienții din brațul venetoclax + rituximab au terminat programul de titrare a dozei de Venclyxto în interval de 5 săptămâni și apoi au primit 400 mg o dată pe zi timp de 24 de luni din Ciclul 1 Ziua 1 de rituximab în absența progresiei bolii sau a unei toxicități neacceptabile. Rituximab a fost inițiat după programul de titrare a dozei de 5 săptămâni cu 375 mg/m² pentru Ciclul 1 și 500 mg/m² pentru Ciclurile 2-6. Fiecare ciclu a fost de 28 zile. Pacienții randomizați la bendamustină + rituximab au primit bendamustină 70 mg/m² în Zilele 1 și 2 pentru 6 cicluri și rituximab așa cum a fost descris anterior.

Vârsta mediană a fost de 65 de ani (interval: 22 până la 85 ani); 74% au fost bărbați și 97% au fost de rasă caucaziană. Timpul median până la diagnostic a fost de 6,7 ani (interval: 0,3 până la 29,5 ani). Numărul median de linii terapeutice anterioare a fost 1 (interval: 1 până la 5); și tratament cu un alchilant inclus (94%), anticorpi anti CD20 (77%), inhibitori ai căii receptorilor celulelor B (2%) și analogi purinici administrați anterior (81%, inclusiv 55% fludarabină + ciclofosamidă + rituximab (FCR)). La momentul inițial, 47% dintre pacienți au avut unul sau mai mulți ganglioni ≥ 5 cm și 68% au avut NAL $\geq 25 \times 10^9/l$. O deleție de 17p a fost detectată la 27% dintre pacienți, mutații *TP53* la 26%, deleție 11q la 37% și gena *IgVH* fără mutație la 68%. Timpul median de monitorizare pentru analiza primară a fost de 23,8 luni (interval: 0,0 până la 37,4 luni).

Supraviețuirea fără progresia bolii a fost evaluată de către investigatori utilizând ghidurile actualizate ale WG-NCI a IWLLC (2008).

La momentul analizei primare (data limită de colectare a datelor 8 mai 2017), 16% (32/194) dintre pacienții din brațul venetoclax + rituximab au avut un eveniment SFPB, comparativ cu 58% (114/195) din brațul bendamustină + rituximab (RR: 0,17 [Î 95%: 0,11, 0,25]; $p < 0,0001$, test de tip log rank, stratificat). Evenimentele SFPB au inclus 21 de evenimente de progresie a bolii și 11 decese în brațul venetoclax + rituximab și 98 de evenimente de progresie a bolii și 16 decese în brațul bendamustină + rituximab. SFPB mediană nu a fost atinsă în brațul venetoclax + rituximab și a fost de 17,0 luni (Î 95%: 15,5, 21,6) în brațul bendamustină + rituximab.

Estimările SFPB la 12 luni și la 24 de luni au fost de 93% (Î 95%: 89,1, 96,4) și de 85% (Î 95%: 79,1, 90,6) în brațul venetoclax + rituximab și, respectiv, de 73% (Î 95%: 65,9, 79,1) și de 36% (Î 95%: 28,5, 44,0) în brațul bendamustină + rituximab.

Rezultatele privind eficacitatea pentru analiza primară au fost evaluate de asemenea de un CIE, demonstrând o reducere semnificativă statistic de 81% a riscului de progresie a bolii sau de deces la pacienții tratați cu venetoclax + rituximab (RR: 0,19 [Î 95%: 0,13; 0,28]; $P < 0,0001$).

RRG evaluată de către investigator pentru pacienții tratați cu venetoclax + rituximab a fost de 93% (Î 95%: 88,8, 96,4), cu RC + RCi de 27%, o rată de remisiune parțială ganglionară (RPg) de 3% și RP de 63%. Pentru pacienții tratați cu bendamustină + rituximab, RRG a fost de 68% (Î 95%: 60,6, 74,2), cu o rată a RC + RCi de 8%, o rată RPg de 6%, și o rată RP de 53%. Durata mediană a răspunsului (DR) nu a fost atinsă după o perioadă mediană de monitorizare de aproximativ 23,8 luni. RRG evaluată de către CIE pentru pacienții tratați cu venetoclax + rituximab a fost de 92% (Î 95%: 87,6, 95,6), cu o rată a RC + RCi de 8%, o rată a RPg de 2%, și o rată a RP de 82%. Pentru pacienții tratați cu bendamustină + rituximab, RRG evaluată de către CIE a fost de 72% (Î 95%: 65,5, 78,5), cu o rată a RC + RCi de 4%, o rată a RPg de 1%, și o rată a RP de 68%. Discrepanța dintre rata RC evaluată de către CIE și cea evaluată de către investigator a fost determinată de interpretarea adenopatiei reziduale pe scanările CT. Optsprezece pacienți din brațul cu venetoclax + rituximab și 3 pacienți din brațul bendamustină + rituximab au avut examenul măduvei osoase negativ și ganglioni limfatici < 2 cm.

BRM la sfârșitul tratamentului asociat a fost evaluată folosind ASO-PCR și/sau citometria în flux. Negativarea BRM a fost definită ca mai puțin de o celulă LLC per 10^4 leucocite. Ratele de negativare a BRM în sângele periferic au fost de 62% (Î 95%: 55,2, 69,2) în brațul venetoclax + rituximab, comparativ cu 13% (Î 95%: 8,9, 18,9) în brațul bendamustină + rituximab. Dintre cei cu rezultate disponibile ale evaluării BRM în sângele periferic, 72% (121/167) din brațul venetoclax + rituximab și 20% (26/128) din brațul bendamustină + rituximab au prezentat negativarea BRM. Ratele de negativare a BRM în măduva osoasă au fost de 16% (Î 95%: 10,7, 21,3) în brațul venetoclax + rituximab și de 1% (Î 95%: 0,1, 3,7) în brațul bendamustină + rituximab. Dintre cei cu rezultate disponibile ale evaluării BRM în măduva osoasă, 77% (30/39) din brațul venetoclax + rituximab și 7% (2/30) din brațul bendamustină + rituximab au prezentat negativarea BRM.

SG mediană nu a fost atinsă în niciunul dintre cele două brațe de tratament. Decesul a apărut la 8% (15/194) dintre pacienții tratați cu venetoclax + rituximab și la 14% (27/195) dintre pacienții tratați cu bendamustină + rituximab (rata de risc: 0,48 [Î 95%: 0,25; 0,90]).

Până la data limită de colectare a datelor, 12% (23/194) dintre pacienții din brațul venetoclax + rituximab și 43% (83/195) dintre pacienții din brațul bendamustină + rituximab începuseră un nou tratament pentru leucemie sau decedaseră (rata de risc stratificat: 0,19; [Î 95%: 0,12; 0,31]). Timpul median până la noul tratament pentru leucemie sau până la deces nu a fost atins în brațul venetoclax + rituximab și a fost de 26,4 luni în brațul bendamustină + rituximab.

Monitorizarea timp de 59 de luni

S-a evaluat eficacitatea după o perioadă mediană de monitorizare de 59 de luni (data limită de colectare a datelor 8 mai 2020). Rezultatele de eficacitate pentru urmărirea de 59 de luni în studiul MURANO sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11: Rezultatele eficacității evaluate de către investigator în studiul MURANO (monitorizare timp de 59 de luni)

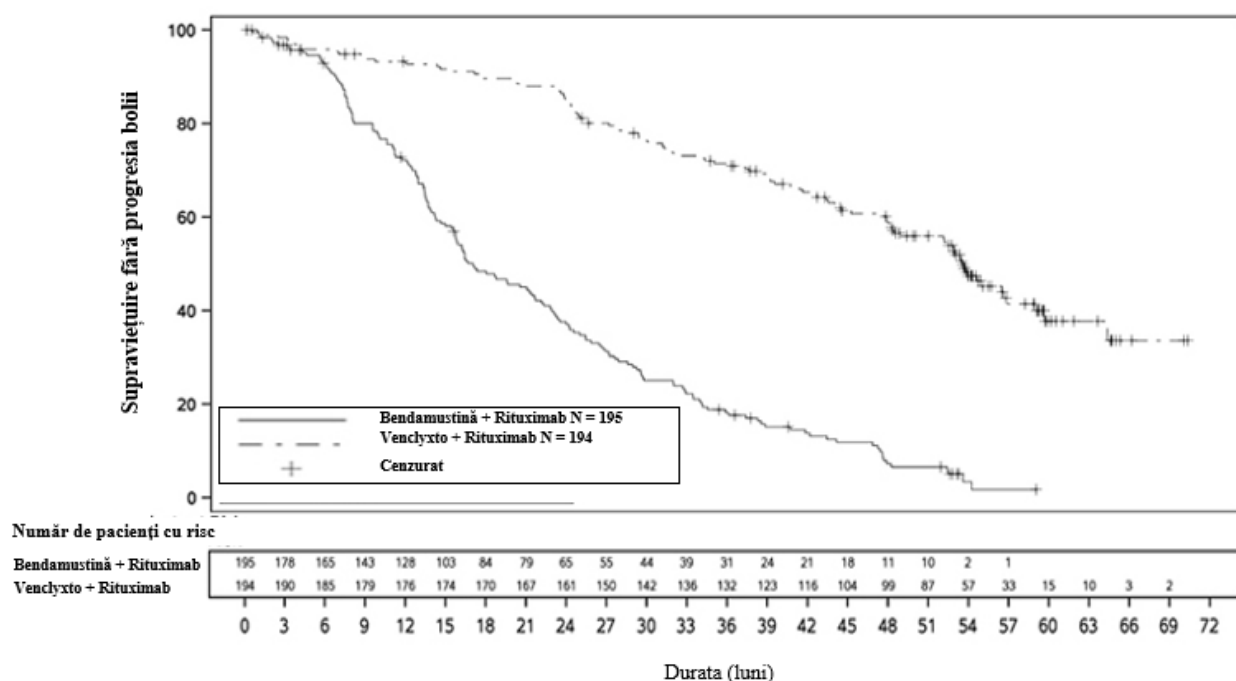
Obiectivul final de evaluare	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustină + rituximab N = 195
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Număr de evenimente (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Mediana, luni (Î 95%)	54 (48,4, 57,0)	17 (15,5, 21,7)
Rata de risc, stratificat (Î 95%)	0,19 (0,15, 0,26)	
Supraviețuirea globală		
Număr de evenimente (%)	32 (16)	64 (33)
Rata de risc (Î 95%)	0,40 (0,26, 0,62)	
Estimare pe 60 luni, % (Î 95%)	82 (76,4, 87,8)	62 (54,8, 69,6)
Timpul până la următorul tratament pentru leucemie		
Număr de evenimente (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Median, luni (Î 95%)	58 (55,1, NE)	24 (20,7, 29,5)
Rata de risc, stratificat (Î 95%)	0,26 (0,20, 0,35)	
Negativarea BRM^c		
Sângele periferic la sfârșitul tratamentului, n (%) ^d	83 (64)	ND ^f
Estimarea SFPB pe 3 ani de la sfârșitul tratamentului, % (Î 95%) ^e	61 (47,3, 75,2)	ND ^f
Estimarea SG pe 3 ani de la sfârșitul tratamentului, % (Î 95%) ^e	95 (90,0, 100,0)	ND ^f

Obiectivul final de evaluare	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustină + rituximab N = 195
Î = interval de încredere; BRM = boala reziduală minimă; NE = nu poate fi evaluat; SG = supraviețuire globală; SFPB = Supraviețuire fără progresia bolii; ND = nu este disponibil. ^a87 și 14 evenimente din brațul venetoclax + rituximab, comparativ cu 148 și, respectiv, 19 evenimente din brațul bendamustină + rituximab, au fost cauzate de progresia bolii și deces. ^b68 și 21 evenimente din brațul venetoclax + rituximab, comparativ cu 123 și, respectiv, 26 de evenimente din brațul bendamustină + rituximab au fost cauzate de începerea de către pacienți a unui tratament nou pentru leucemiei și deces. ^cBoala reziduală minimă a fost evaluată folosind reacția în lanț a polimerazei oligonucleotidelor specifice alelei (ASO-PCR) și/sau citometria în flux. Pragul pentru negativare a fost de o celulă LLC la 10⁴ leucocite. ^dLa pacienții care au finalizat tratamentul cu venetoclax fără progresia bolii (130 de pacienți). ^eLa pacienții care au finalizat tratamentul cu venetoclax fără progresia bolii și care au prezentat negativarea BRM (83 de pacienți). ^fNiciun echivalent cu vizita de la sfârșitul tratamentului în brațul bendamustină + rituximab.		

În total, 130 de pacienți din brațul venetoclax + rituximab au terminat 2 ani de tratament cu venetoclax fără progresia bolii. Pentru acești pacienți, estimarea SFPB pe 3 ani după sfârșitul tratamentului a fost de 51% (Î 95%: 40,2, 61,9).

Curba Kaplan-Meier a SFPB evaluată de către investigator este prezentată în Figura 2.

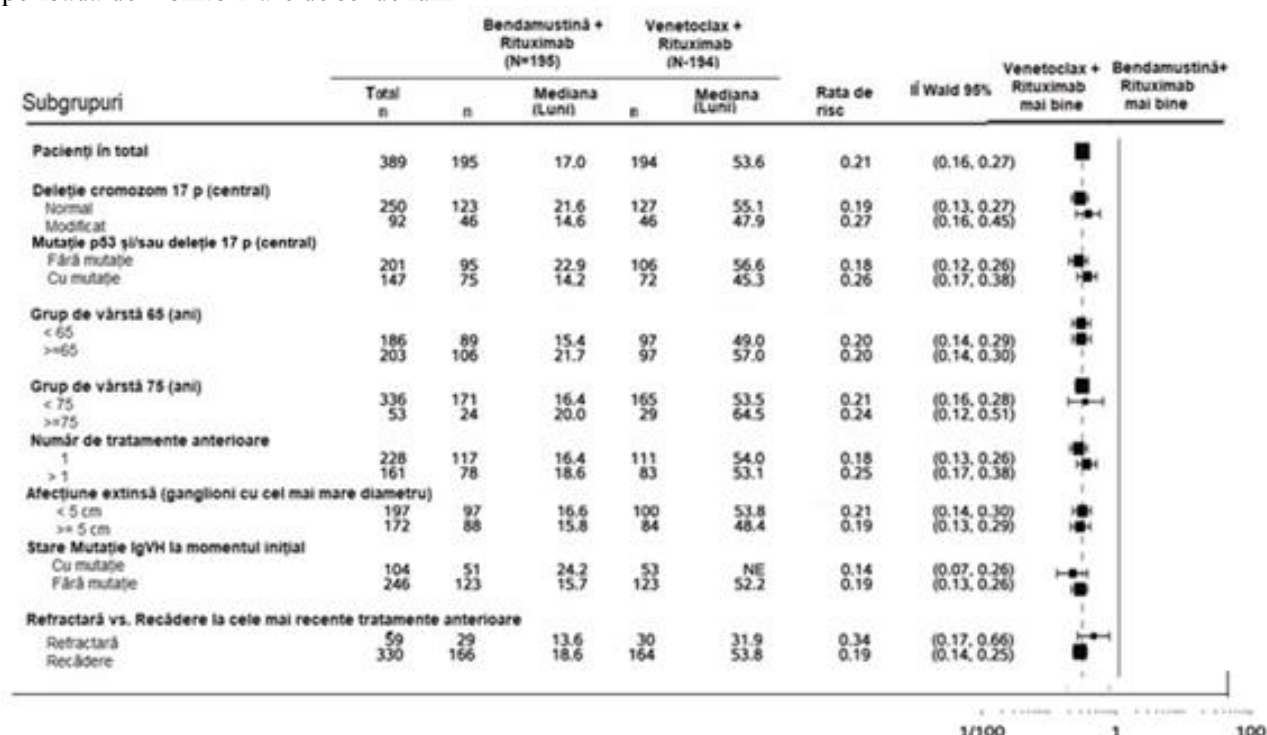
Figura 2: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii evaluată de către investigator (populație aflată în intenție de tratament) în studiul MURANO (data limită de colectare a datelor 8 mai 2020), cu monitorizare la 59 de luni



Rezultatele analizei pe subgrupuri

Beneficiul SFPB observat la tratamentul venetoclax + rituximab comparativ cu cel cu bendamustină + rituximab a fost observat în mod constant la toate subgrupurile de pacienți evaluați, inclusiv la pacienții cu risc ridicat care prezintă deleții 17p/mutație TP53 și/sau IgVH fără mutație (Figura 3).

Figura 3: Graficul Forest plot al supraviețuirii fără progresia bolii evaluată de către investigator pe subgrupurile de pacienți din studiul MURANO (data limită de colectare a datelor 8 mai 2020), pe o perioadă de monitorizare de 59 de luni



statusul deleției 17p a fost determinat pe baza rezultatelor testelor de laborator central.

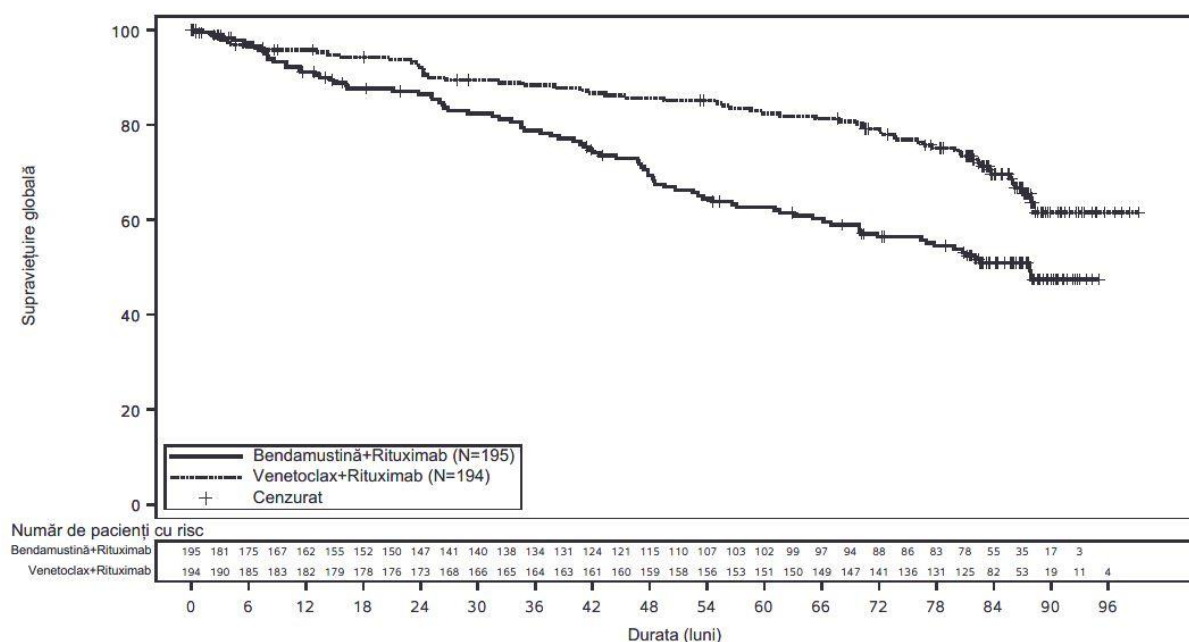
Rata de risc nestratificat este prezentă pe axa X pe scala logaritmică.

NE = nu poate fi evaluat.

Analiza finală a supraviețuirii globale (monitorizarea timp de 86 de luni)

La momentul analizei finale a SG (data limită de colectare a datelor 03 august 2022), un total de 144 de pacienți randomizați decedaseră; 60/194 de pacienți (31%) din brațul cu venetoclax + rituximab și 84/195 pacienți (43%) din brațul cu bendamustină + rituximab. Mediana SG nu a fost atinsă în brațul cu venetoclax + rituximab și a fost de 88 de luni în brațul cu bendamustină + rituximab. Riscul estimat de deces a fost redus cu 47% pentru pacienții tratați cu venetoclax + rituximab (RR stratificat = 0,53; ÎI 95%: 0,37, 0,74). Analiza finală a SG nu a fost controlată pentru eroare de tip I. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale este prezentată în Figura 4.

Figura 4: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (populație aflată în intenție de tratament) în studiul MURANO (data limită de colectare a datelor 03 august 2022) cu monitorizare timp de 86 de luni



Venetoclax ca monoterapie pentru tratamentul pacienților cu LLC cu deleție 17p sau mutația TP53 – studiul M13-982

Siguranța și eficacitatea venetoclax au fost evaluate într-un studiu multicentric, deschis, cu un singur braț (M13-982) cu 107 pacienți care au primit tratament anterior pentru LLC cu deleție 17p. Pacienții au urmat o schemă de ajustare a dozei cu durată de 4 până la 5 săptămâni cu o doză inițială de 20 mg care a crescut la 50 mg, 100 mg, 200 mg și în final ajungând la 400 mg o dată pe zi. Pacienții au continuat să primească venetoclax 400 mg o dată pe zi până când boala a progresat sau până când s-a observat o toxicitate de neacceptat. Vârsta mediană a fost de 67 de ani (interval: 37 până la 85 ani); 65% au fost bărbați și 97% au fost de rasă caucaziană. Intervalul de timp median de la stabilirea diagnosticului a fost de 6,8 ani (interval: 0,1 până la 32 ani; N=106). Numărul median de terapii anti-LLC anterioare a fost de 2 (interval: 1 până la 10 tratamente); 49,5% au avut anterior tratament cu un analog nucleozidic, 38% tratament cu rituximab și 94% tratament cu un alchilant (inclusiv 33% au avut anterior tratament cu bendamustină). La momentul inițial, 53% dintre pacienți au avut unul sau mai mulți ganglioni limfatici ≥ 5 cm, iar 51% au avut un nivel al NAL $\geq 25 \times 10^9/l$. Dintre pacienți, 37% (34/91) au fost refractari la fludarabină, 81% (30/37) au avut gena IgVH fără mutații, iar 72% (60/83) au avut mutație TP53. Intervalul de timp median de utilizare a tratamentului la momentul evaluării a fost de 12 luni (interval: 0 până la 22 luni).

Obiectivul final de evaluare a eficacității a fost RRG evaluat de către un CIE, folosind ghidurile WG-NCI (2008) actualizate de IWLLC. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 12. Datele referitoare la eficacitate sunt prezentate pentru 107 pacienți cu rezultate la data limită 30 aprilie 2015. Un număr suplimentar de 51 pacienți a fost înrolat într-o cohortă extinsă pentru evaluarea siguranței. Rezultatele eficacității evaluate de către investigator sunt prezentate pentru 158 pacienți cu rezultate ulterioare datei limită, respectiv 10 iunie 2016. Timpul median de tratament pentru 158 pacienți a fost de 17 luni (interval: 0 până la 34 luni).

Tabelul 12: Rezultate privind eficacitatea la pacienți cu LLC cu deleție 17p tratați anterior (studiul M13-982)

Obiectivul final de evaluare	Evaluare de către CIE (N = 107) ^a	Evaluare de către investigator (N = 158) ^b
Rezultate la data limită	30 aprilie 2015	10 iunie 2016
RRG, % (Î 95%)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
RC + RCi, %	7	18
RPg, %	3	6
RP, %	69	53
DR, mediană, luni (Î 95%)	NA	27,5 (26,5; NA)
SFPB, % (Î 95%) Estimare pe 12 luni Estimare pe 24 luni	72 (61,8; 79,8) ND	77 (69,1; 82,6) 52 (43;61)
SFPB, mediană, luni (Î 95%)	NA	27,2 (21,9; NA)
TPR, mediană, luni (interval)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
^a Un pacient nu a prezentat deleție 17p. ^b Include 51 pacienți suplimentari din cohorta extinsă pentru evaluarea siguranței Î = interval de încredere; RC = remisiune completă; RCi = remisiune completă cu recuperare medulară incompletă; DR= durata răspunsului; CIE = comitet independent de evaluare; RPg = RP ganglionară; ND = nu este disponibil; NA= nu a fost atins; RRG = rata răspunsului global; SFPB = supraviețuire fără progresia bolii; RP = remisiune parțială; TPR = timpul până la primul răspuns.		

Boala reziduală minimă (BRM) a fost evaluată folosind citometria de flux la 93 din 158 pacienți cu tratament cu venetoclax care au obținut RC, RCi sau RP cu boală reziduală limitată. Negativarea BRM a fost definită ca valori mai mici de 0,0001 (<1 celulă LLC per 10⁴ leucocite în probă). Douăzeci și șapte la sută (42/158) dintre pacienți au obținut negativarea BRM în sângele periferic, inclusiv 16 pacienți cu negativarea BRM și în măduva osoasă.

Venetoclax ca monoterapie pentru tratamentul pacienților cu LLC cu eșec la terapia cu inhibitor al căii receptorilor celulelor B – studiul M14-032

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu venetoclax la pacienți cu LLC care au primit anterior tratament cu ibrutinib sau idelalisib și la care au avut eșec au fost evaluate într-un studiu de fază 2, nerandomizat, multicentric, deschis, (M14-032). Pacienții au primit venetoclax în schema recomandată de ajustare a dozei. Pacienții au primit în continuare tratament cu venetoclax 400 mg o dată pe zi până când s-a observat progresia bolii sau până la apariția toxicității de ne acceptat.

La momentul datei limită de colectare a datelor (26 iulie 2017), 127 pacienți au fost înrolați și tratați cu venetoclax. Dintre aceștia, 91 au primit anterior tratament cu ibrutinib (Brațul A) și 36 cu idelalisib (Brațul B). Vârsta mediană a fost de 66 de ani (interval: 28 până la 85 ani), 70% au fost de sex masculin și 92% au fost caucazieni. Intervalul de timp median de la stabilirea diagnosticului a fost de 8,3 ani (interval: 0,3 până la 18,5 ani; N=96). Aberațiile cromozomiale au fost deleție 11q (34%, 43/127), deleție 17p (40%, 50/126), mutație TP53 (38%, 26/68) și IgVH fără mutații (78%, 72/92). La momentul inițial, 41% dintre pacienți au avut unul sau mai mulți ganglioni cu dimensiunea ≥5 cm și 31% au avut NAL ≥25 x 10⁹/l. Numărul median de terapii antineoplazice anterioare a fost de 4 (interval: 1 până la 15) pentru pacienții tratați cu ibrutinib și de 3 (interval: 1 până la 11) pentru cei tratați cu idelalisib. În total, 65% dintre pacienți au primit anterior un analog nucleozidic, 86% rituximab, 39% alți anticorpi monoclonali și 72% agenți alchilanți (inclusiv 41% care au primit bendamustină). În momentul evaluării, durata mediană a tratamentului cu venetoclax a fost de 14,3 luni (interval: 0,1 până la 31,4 luni).

Obiectivul final de evaluare a eficacității a fost RRG determinată conform ghidurilor WG-NCI actualizate de IWCLL. Evaluarea răspunsului a fost efectuată la 8 și la 24 săptămâni și ulterior la interval de 12 săptămâni.

Tabelul 13: Rezultatele eficacității conform evaluării de către investigator la pacienții cu eșec la terapia cu un inhibitor al căii receptorilor pentru celule B (studiul M14-032)

Obiectivul final de evaluare	Brațul A (cu eșec la ibrutinib) (N=91)	Brațul B (cu eșec la idelalisib) (N=36) ^a	Total (N = 127)
RRG, % (Î 95%)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4;73,6)
RC + RCi, %	10	11	10
RPg, %	3	0	2
RP, %	52	56	53
SFPB, % (Î 95%)			
Estimare pe 12 luni	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
Estimare pe 24 luni	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
SFPB, mediană, luni (Î 95%)	25 (19,2; NA)	NA (16,4; NA)	25 (19,6; NA)
SG, % (Î 95%)			
Estimare pe 12 luni	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TPR, mediană, luni (interval)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Status deleție 17p și/sau mutație TP53			
RRG, % (Î 95%)			
Da	(n = 28) 61 (45,4; 74,9)	(n = 7) 58 (27,7; 84,8)	(n = 35) 60 (46,6; 73,0)
Nu	(n = 31) 69 (53,4; 81,8)	(n = 17) 71 (48,9; 87,4)	(n = 48) 70 (57,3; 80,1)

Î = interval de încredere; RC = remisiune completă; RCi = remisiune completă cu recuperare medulară incompletă, RPg = RP ganglionară; NA = nu s-a atins; RRG = rata răspunsului global;
SG = supraviețuire globală; SFPB = supraviețuire fără progresia bolii, RP = remisiune parțială, TPR = timpul până la primul răspuns.

Datele privind eficacitatea au fost evaluate suplimentar de către un CIE, demonstrând o RRG combinată de 70% (Brațul A: 70%; Brațul B: 69%). Un pacient (cu eșec la ibrutinib) a obținut RCi. La pacienții cu deleție 17p și/sau mutație TP53, RRG a fost 72% (33/46) (Î 95%: 56,5; 84,0) în Brațul A și 67% (8/12) (Î 95%: 34,9; 90,1) în Brațul B. La pacienții fără deleție 17p și/sau mutație TP53, RRG a fost 69% (31/45) (Î 95%: 53,4; 81,8) în Brațul A și 71% (17/24) (Î 95%: 48,9; 87,4) în Brațul B.

SG mediană și DR nu au fost atinse în perioada de monitorizare mediană de aproximativ 14,3 luni pentru Brațul A și 14,7 luni pentru Brațul B.

Douăzeci și cinci la sută (32/127) dintre pacienți au obținut negativarea BRM în sângele periferic, inclusiv 8 pacienți cu negativarea BRM și în măduva osoasă.

Leucemie acută mieloidă

Venetoclax a fost studiat la pacienți adulți cu vârsta ≥ 75 de ani sau care aveau comorbidități care împiedicau utilizarea inducției cu chimioterapie intensivă pe baza a cel puțin unuia dintre următoarele criterii: scor de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) la momentul inițial de 2–3, comorbiditate cardiacă sau pulmonară severă, insuficiență hepatică moderată, clearance-ul creatininei (CICr) < 45 ml/minut sau o altă comorbiditate.

Venetoclax în asociere cu azacitidină pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați cu LAM - studiul M15-656 (VIALE-A)

VIALE-A a fost un studiu de fază 3, randomizat (2:1), dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat eficacitatea și siguranța venetoclax în asociere cu azacitidină la pacienți nou diagnosticați cu LAM, care nu erau eligibili pentru chimioterapie intensivă.

Pacienții din studiul VIALE-A au finalizat calendarul de titrare zilnic de 3 zile până la o doză zilnică finală de 400 mg o dată pe zi în timpul primului ciclu de tratament de 28 de zile (vezi pct. 4.2) și au primit venetoclax 400 mg pe cale orală o dată pe zi în continuare, în ciclurile următoare. Azacitidină 75 mg/m² a fost administrată intravenos sau subcutanat în Zilele 1-7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în Ziua 1 a Ciclului 1. În timpul perioadei de titrare, pacienții au primit profilaxie specifică SLT și au fost spitalizați pentru monitorizare. Imediat ce evaluarea măduvei osoase a confirmat o remisiune, definită ca mai puțin de 5% blaști de leucemie cu citopenie de gradul 4 după tratamentul din ciclul 1, administrarea de venetoclax sau placebo a fost întreruptă până la 14 zile sau până la valori NAN ≥ 500 /microlitru și număr de trombocite $\geq 50 \times 10^3$ /microlitru. Pentru pacienții cu boală refractară la sfârșitul ciclului 1, s-a efectuat o evaluare a măduvei osoase după ciclul 2 sau 3 și după cum s-a indicat clinic. Administrarea azacitidinei a fost reluată în aceeași zi ca venetoclax sau placebo după întrerupere (vezi pct. 4.2). Reducerea dozei de azacitidină a fost implementată în studiul clinic pentru gestionarea toxicității hematologice (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului al azacitidinei). Pacienții au continuat să primească cicluri de tratament până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

În total, 431 de pacienți au fost randomizați: 286 de pacienți în brațul venetoclax + azacitidină și 145 de pacienți în brațul placebo + azacitidină. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost similare între brațele venetoclax + azacitidină și placebo + azacitidină. În general, vârsta mediană a fost de 76 de ani (interval: 49 până la 91 de ani), 76% au fost caucazieni, 60% au fost bărbați, iar scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost de 0 sau 1 pentru 55% dintre pacienți, de 2 pentru 40% dintre pacienți și de 3 pentru 5% dintre pacienți. 75% dintre pacienți au fost cu LAM *de novo* și 25% cu LAM secundară. La momentul inițial, 29% dintre pacienți au avut un număr de blaști în măduva osoasă $< 30\%$, 22% dintre pacienți au avut un număr de blaști în măduva osoasă $\geq 30\%$ până la $< 50\%$ și 49% au avut $\geq 50\%$. Riscul citogenetic intermediar sau nefavorabil a fost prezent la 63% și, respectiv, 37% de pacienți. Au fost identificate următoarele mutații: mutații *TP53* la 21% (52/249), mutație *IDH1* și/sau *IDH2* la 24% (89/372), 9% (34/372) cu *IDH1*; 16% (58/372) cu *IDH2*, 16% (51/314) cu *FLT3* și 18% (44/249) cu *NPM1*.

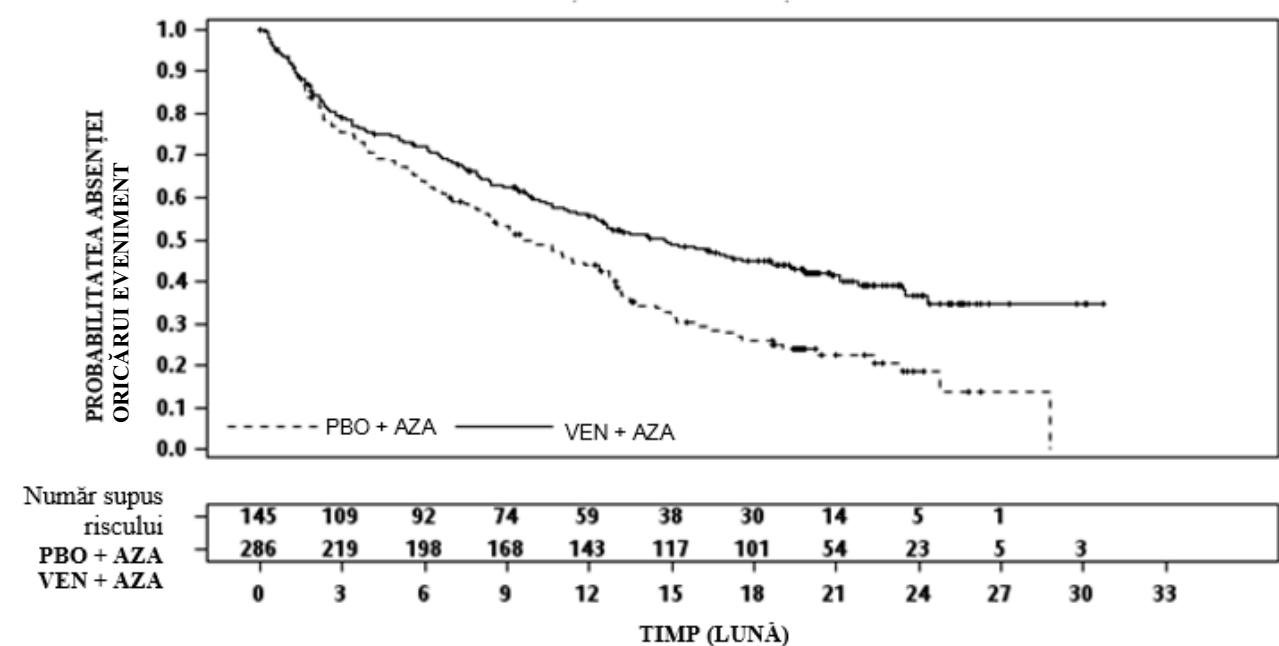
Obiectivele primare de eficacitate ale studiului au fost supraviețuirea globală (SG), măsurată de la data randomizării până la deces din orice cauză și rata de RC combinată (remisiune completă + remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă [RC + RCi]). Intervalul de timp median total de monitorizare la momentul evaluării a fost de 20,5 luni (interval: $< 0,1$ până la 30,7 luni).

Venetoclax + azacitidină au demonstrat o reducere cu 34% a riscului de deces comparativ cu placebo + azacitidină ($p < 0,001$). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14: Rezultatele privind eficacitatea în studiul VIALE-A

Obiectivul final de evaluare	Venetoclax + azacitidină	Placebo + azacitidină
Supraviețuire globală ^a	(N = 286)	(N = 145)
Număr de evenimente n (%)	161 (56)	109 (75)
Supraviețuire mediană, luni (Î 95%)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Rata de risc ^b (Î 95%)	0,66 (0,52; 0,85)	
Valoare p ^b	<0,001	
Rata RC + RCi ^c	(N = 147)	(N = 79)_
n (%)	96 (65)	20 (25)
(Î 95%)	(57; 73)	(16; 36)
Valoare p ^d	<0,001	
ÎÎ = interval de încredere; RC = (remisiune completă) a fost definită ca număr absolut de neutrofile >1 000/microlitru, număr de trombocite >100 000/microlitru, independența de transfuzie cu eritrocite și măduva osoasă cu <5% blaști. Absența blaștilor circulanți și a blaștilor cu corpuri Auer; absența bolii extramedulare; RCi = remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă. ^a Estimarea Kaplan-Meier la a doua analiză intermediară (data limită de colectare a datelor 4 ianuarie 2020). ^b Estimarea ratei de risc (venetoclax + azacitidină vs. placebo + azacitidină) se bazează pe modelul CoX de risc proporțional stratificat în funcție de citogenetică (risc intermediar, risc nefavorabil) și vârstă (18 până la <75, ≥75), atribuit la randomizare; valoarea p pe baza testului log-rank stratificat în funcție de aceiași factori. ^c Rata RC + RCi provine dintr-o analiză intermediară planificată a primilor 226 de pacienți randomizați cu 6 luni de urmărire la prima analiză intermediară (data limită de colectare a datelor 1 octombrie 2018). ^d Valoarea p provine din testul Cochran-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de vârstă (18 până la <75, ≥75) și de risc citogenetic (risc intermediar, risc nevaforabil) atribuit la randomizare.		

Figura 5: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală în studiul VIALE-A



Obiectivele cheie secundare de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 15.

Tabelul 15: Obiective suplimentare privind eficacitatea în studiul VIALE-A

Obiectivul final de evaluare	Venetoclax + azacitidină N=286	Placebo + azacitidină N = 145
Rata RC n (%) (Î 95%) Valoare p ^a DR mediană ^b , luni (Î 95%)	105 (37) (31; 43) <0,001 17,5 (15,3; -)	26 (18) (12; 25) 13,3 (8,5; 17,6)
Rata RC + RCi n (%) (Î 95%) DR mediană ^b , luni (Î 95%)	190 (66) (61; 72) 17,5 (13,6; -)	41(28)(21, 36) 13,4 (5,8; 15,5)
Rata RC+RCi până la inițierea Ciclului 2, n (%) (Î 95%) Valoare p ^a	124 (43) (38; 49)	11 (8) (4; 13)
	<0,001	
Rata de independență transfuzională, trombocite n (%) (Î 95%) Valoare p ^a	196 (69) (63; 74)	72 (50) (41; 58)
	<0,001	
Rata de independență transfuzională, eritrocite n (%) (Î 95%) Valoare p ^a	171(60) (54; 66)	51 (35) (27; 44)
	<0,001	
Rata de răspuns BRM cu RC+RCi ^d n (%) (Î 95%) Valoare p ^a	67 (23) (19; 29)	11 (8) (4; 13)
	<0,001	
Supraviețuire fără evenimente Număr de evenimente, n (%) SFE mediană ^c , luni (Î 95%) Rata de risc (Î 95%) ^c Valoare 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	

Î = interval de încredere; RC = remisiune completă; RCi = remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă; DR = durata răspunsului; SFE = supraviețuire fără evenimente; BRM = boală reziduală minimă/măsurabilă; n = număr de răspunsuri sau numărul de evenimente; - = nu s-a atins.

RC (remisiune completă) a fost definită ca număr absolut de neutrofile >1 000/microlitru, număr de trombocite >100 000/microlitru, independența de transfuzie cu eritrocite și măduvă osoasă cu <5% blaști. Absența blaștilor circulanți și a blaștilor cu corpuri Auer; absența bolii extramedulare.

Independența transfuzională a fost definită ca o perioadă de cel puțin 56 de zile consecutive (≥56 de zile) fără nicio transfuzie după prima doză de medicament de studiu și la sau înainte de ultima doză de medicament de studiu + 30 de zile, sau înainte de recidivă sau de progresia bolii sau înainte de inițierea terapiei post-tratament, oricare survine mai devreme.

^aValoarea p provine din testul Cochran-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de vârstă (18 până la <75, ≥75) și de risc citogenetic (risc intermediar, risc nefavorabil) atribuit la randomizare.

^bDR (durata răspunsului) a fost definită ca timpul de la primul răspuns al RC pentru DR a RC, de la primul răspuns al RC sau RCi pentru DR a RC + RCi, până la prima dată a recidivei morfologice confirmate, a bolii progresive confirmate sau a decesului din cauza progresia bolii, oricare survine mai devreme. DR mediană este din estimarea Kaplan-Meier.

^cEstimarea ratei de risc (venetoclax + azacitidină vs. placebo + azacitidină) se bazează pe modelul CoX de risc proporțional stratificat în funcție de vârstă (18 până la <75, ≥75) și de citogenetică (risc intermediar, risc nefavorabil), astfel cum este atribuit la randomizare; valoarea p pe baza testului log-rank stratificat în funcție de aceiași factori.

^dRata de răspuns BRM cu RC+RCi este definită ca procentul de pacienți care obține o RC sau RCi și au demonstrat un răspuns al BRM <10⁻³ blaști în măduva osoasă, astfel cum este determinat printr-un test de citometrie în flux multicolor centralizat standardizat.

^eEstimare Kaplan-Meier.

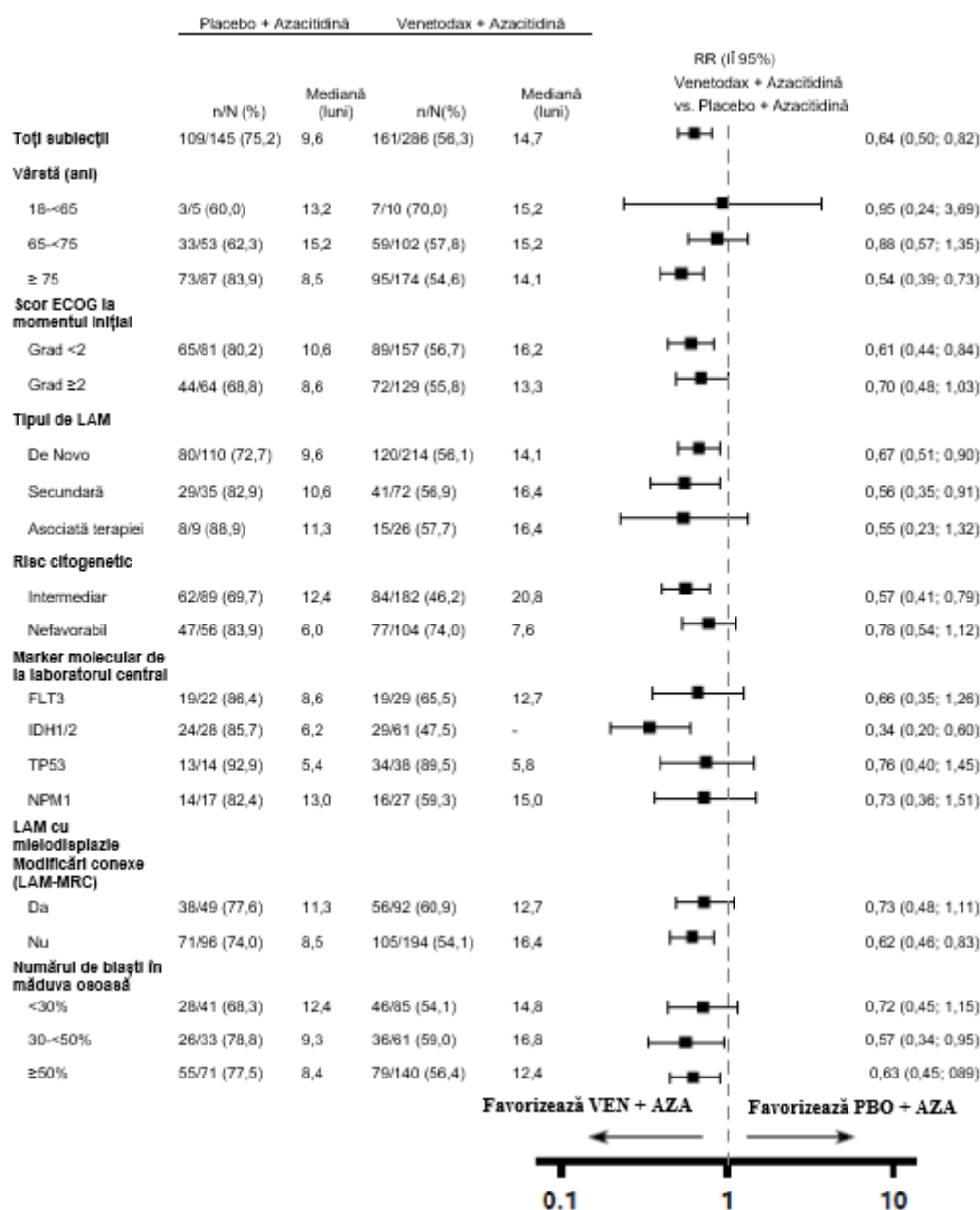
Dintre pacienții cu mutație *FLT3*, ratele RC + RCi au fost de 72% (21/29; [Î 95%: 53, 87]) și de 36% (8/22; [Î 95%: 17, 59]) în brațele venetoclax + azacitidină și, respectiv, placebo + azacitidină (p=0,021).

Dintre pacienții cu mutații *IDH1/IDH2*, ratele RC + RCi au fost de 75% (46/61; [Î 95%: 63, 86]) și de 11% (3/28; [Î 95%: 2, 28]) în brațele venetoclax + azacitidină și, respectiv, placebo + azacitidină (p< 0,001).

Dintre pacienții care au fost dependenți de transfuzia cu eritrocite la momentul inițial și tratați cu venetoclax + azacitidină, 49% (71/144) au devenit independenți transfuzional. Dintre pacienții care au fost dependenți de transfuzia cu trombocite la momentul inițial și tratați cu venetoclax + azacitidină, 50% (34/68) au devenit independenți transfuzional.

Timpul median până la primul răspuns de RC sau RCi a fost de 1,3 luni (interval: 0,6 până la 9,9 luni) cu tratament cu venetoclax + azacitidină. Timpul median până la cel mai bun răspuns de RC sau RCi a fost de 2,3 luni (interval: 0,6 până la 24,5 luni).

Figura 6: Graficul Forest plot al supraviețuirii globale pe subgrupurile de pacienți din studiul VIALE-A



- = Nu s-a atins.

Pentru obiectivul secundar pre-specificat de SG din subgrupul de pacienți cu mutație IDH1/2 ,
p <0,0001 (test log-rank nestratificat).

Rata de risc nestratificat (RR) este prezentă pe axa X pe scala logaritmică.

Venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați cu LAM - studiul M14-358

Studiul M14-358 a fost un studiu clinic de fază 1/2, nerandomizat, cu venetoclax în asociere cu azacitidină (n = 84) sau decitabină (n = 31) la pacienții nou diagnosticați cu LAM, care nu erau eligibili pentru chimioterapie intensivă. Pacienții au primit venetoclax printr-o titrare zilnică la o doză finală de 400 mg o dată pe zi. Administrarea de azacitidină în studiul M14-358 a fost similară cu cea din studiul randomizat VIALE-A. Decitabina la o doză de 20 mg/m² a fost administrată intravenos în Zilele 1-5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile începând cu Ziua 1 a Ciclului 1.

Perioada de monitorizare mediană a fost de 40,4 luni (interval: 0,7 până la 42,7 luni) pentru venetoclax + decitabină.

Vârsta mediană a pacienților tratați cu venetoclax + decitabină a fost de 72 de ani (interval: 65-86 ani), 87% au fost caucazieni, 48% bărbați și 87% au avut un scor ECOG de 0 sau 1. Rata RC+RCi a fost de 74% (ÎI 95%: 55, 88) în asociere cu decitabină.

Pacienți vârstnici

Dintre cei 194 pacienți cu LLC tratați anterior care au primit venetoclax în asociere cu rituximab, 50% aveau 65 de ani sau peste.

În studiul M13-982, din 107 pacienți la care s-a evaluat eficacitatea tratamentului, 57% au avut vârsta de 65 de ani sau peste.

În studiul M14-032, din 127 pacienți la care s-a evaluat eficacitatea tratamentului, 58% au avut vârsta de 65 de ani sau peste.

În 3 studii deschise în care s-a utilizat monoterapie, din 352 pacienți la care s-a evaluat siguranța tratamentului, 57% au avut vârsta de 65 de ani sau peste.

Dintre cei 283 de pacienți nou diagnosticați cu LAM tratați în studiul clinic VIALE-A (brațul venetoclax + azacitidină), 96% au avut vârsta ≥ 65 ani și 60% au avut vârsta ≥ 75 ani.

Dintre cei 31 de pacienți tratați cu venetoclax în asociere cu decitabină în studiul clinic M14-358, 100% au avut vârsta ≥ 65 ani și 26% au avut vârsta ≥ 75 ani.

În a studiile combinate și în cele în care s-a utilizat monoterapie, nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea tratamentului între pacienții mai în vârstă și pacienții mai tineri.

Copii și adolescenți

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica venetoclax au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric deschis de fază 1, în două părți (M13-833) pentru venetoclax în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie la 140 de pacienți copii și adolescenți și adulți tineri cu malignități recidivate sau refractare. Pacienților li s-a administrat venetoclax, în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie, la o doză ajustată în funcție de vârstă sau de greutate, pentru a corespunde cu o doză țintă echivalentă la adulți, de 400 mg sau 800 mg, zilnic sau intermitent (zilele 1 - 10), pentru cicluri de 21 de zile.

În Partea 1 au fost înrolați 22 de pacienți într-o cohortă pentru determinarea dozei (LAM (n = 10), leucemie acută limfoblastică (LAL) (n = 5), neuroblastom (n = 3) și tumori solide (n = 4)) și 18 pacienți într-o cohortă de creștere treptată/scădere treptată a dozei (neuroblastom (n = 7) și tumori solide (n = 11)).

În Partea 2 au fost înrolați 100 de pacienți cu următoarele afecțiuni: LAM (n = 27), LAL (n = 26), limfom non-Hodgkin (LNH) (n = 2), neuroblastom (n = 26) și o cohortă exploratorie de alte tumori cu expresie BCL-2 sau LAL cu factor hepatic de leucemie - factor de transcripție 3 (n = 19; tumori solide n = 8 și alte tumori n = 11). În ansamblu, în Partea 1 și Partea 2, vârsta mediană a pacienților a fost de 6 ani (interval: 0 - 17 ani) pentru pacienții cu LAM, 9 ani (interval: 0 - 25 de ani) pentru pacienții cu LAL, 12 ani (interval: 3 - 21 de ani) pentru pacienții cu LNH, 8 ani (interval: 1 - 17 ani) pentru pacienții cu neuroblastom, 16 ani (interval: 3 - 24 de ani) pentru pacienții cu tumori solide și 10 ani (interval: 5 - 19 ani) pentru pacienții cu alte tumori.

Analizele de eficacitate au inclus pacienți din Partea 1 și Partea 2 (n = 129) și au exclus pacienți din cohorta exploratorie cu alte tumori. La cohorta LAM, RRG a fost de 24% și rata RC a fost de 16%, cu o DR mediană estimată de 2,6 luni (ÎI 95%: 0,5, 7,9). La cohorta LAL, RRG a fost de 42% (toți cu

RC), cu o DR mediană estimată de 10,2 luni (Î 95%: 2,8, 14,2). Unul dintre cei doi pacienți din cohorta LNH a obținut un răspuns parțial; DR a fost de 1,4 luni. DR mediană nu a putut fi estimată, iar concluziile relevante sunt limitate din cauza dimensiunii mici a eșantionului. La cohorta cu neuroblastom, RRG a fost de 31%, iar rata RC a fost de 22%, cu o DR mediană estimată de 9,3 luni (Î 95%: 3,9, NE). La cohorta cu tumori solide, RRG a fost de 22%, iar rata RC a fost de 4%, cu o DR mediană estimată de 11,1 luni (Î 95%: 3,1, NE).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Venclyxto la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmelor maligne ale țesutului hematopoietic și limfoid (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea unor doze orale multiple, concentrația plasmatică maximă de venetoclax a fost atinsă la 5-8 ore după administrarea dozei. ASC la starea de echilibru pentru venetoclax a crescut proporțional cu intervalul de doze cuprins între 150-800 mg. În condițiile administrării cu alimente cu un conținut redus de grăsimi, valoarea medie ($\pm$ deviație standard) a C_{max} la starea de echilibru pentru venetoclax a fost de $2,1 \pm 1,1$ mcg/ml și ASC_{24} a fost $32,8 \pm 16,9$ mcg•oră/ml pentru doza de 400 mg administrată o dată pe zi.

Efectul alimentelor

Administrarea cu alimente cu un conținut redus de grăsimi a crescut expunerea la venetoclax de aproximativ 3,4 ori, iar administrarea cu alimente cu un conținut mare de grăsimi a crescut expunerea la venetoclax de 5,1-5,3 ori comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Se recomandă ca venetoclax să fie administrat cu alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Venetoclax se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche umane, cu o fracțiune liberă în plasmă $<0,01$ pentru concentrații cuprinse între 1 și 30 micromoli (0,87-26 mcg/ml). Valoarea medie a raportului sânge-plasmă a fost de 0,57. Valoarea populațională estimată pentru volumul observabil de distribuție (V_{dss}/F) al venetoclax a variat la pacienți între 256 și 321 litri.

Metabolizare

Studiile *in vitro* au demonstrat că venetoclax este metabolizat predominant de citocromul P450 CYP3A4. *In vitro*, a fost identificat M27 ca metabolit principal în plasmă cu activitate inhibitorie de cel puțin 58 de ori mai mică pentru BCL-2 comparativ cu venetoclax.

Studii privind interacțiunile in vitro

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP și UGT

Studiile *in vitro* au indicat faptul că, la concentrații semnificative din punct de vedere clinic, venetoclax nu este inhibitor sau inductor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4. *In vitro*, venetoclax este un inhibitor slab al CYP2C8, CYP2C9 și UGT1A1, însă nu se anticipează o inhibare semnificativă din punct de vedere clinic. Venetoclax nu este inhibitor al UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7.

Administrarea concomitentă cu substraturi/inhibitori ai sistemelor de transport al medicamentelor

In vitro, venetoclax este substrat al gp-P și BCRP precum și inhibitor al gp-P și BCRP și un inhibitor slab al OATP1B1 (vezi pct. 4.5). Nu se așteaptă ca, la concentrații semnificative din punct de vedere clinic, venetoclax să inhibe OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 sau MATE2K.

Eliminare

Conform estimării populaționale, faza terminală a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a venetoclax a fost de aproximativ 26 de ore. Venetoclax demonstrează nivel minim de acumulare, cu valori ale raportului de acumulare cuprinse între 1,30 și 1,44. După o administrare unică orală a unei doze de 200 mg de venetoclax radiomarcant [^{14}C] la voluntari sănătoși, >99,9% din doză s-a regăsit în materiile fecale, iar <0,1% din aceasta a fost excretată în urină, într-un interval de 9 zile. Procentul de venetoclax nemodificat a reprezentat 20,8% din doza radiomarcantă administrată care a fost excretată în materiile fecale. Profilul farmacocinetic al venetoclax nu se modifică în timp.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pe baza analizei farmacocinetice la copii și adolescenți cu malignități recidivate sau refractare, utilizarea dozării bazate pe greutatea corporală pentru pacienții cu vârsta de minimum 2 ani ar duce la expuneri plasmatice la venetoclax care sunt comparabile pentru diferite subgrupe de greutate la copii și adolescenți și comparabile cu cele observate la pacienții adulți cărora li se administrează venetoclax 400 mg, după cum se prezintă în tabelul 16.

Tabelul 16. Expunerile la venetoclax pe grupe de greutate la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de minimum 2 ani, la o doză echivalentă cu doza de 400 mg la adulți

Subgrupa de copii și adolescenți (n)	10 - ≤ 20 kg (5)	20 - ≤ 30 kg (4)	30 - ≤ 45 kg (6)	≥ 45 kg (13)	Adulți
ASC ₂₄ * (mcg×ora/ml)	22,4 ± 13,1	27,5 ± 27,5	38,3 ± 36,9	26,0 ± 24,3	32,8 ± 16,9

*Media ± deviație standard

Insuficiență renală

Conform unei analize de farmacocinetică populațională care a inclus 321 subiecți cu insuficiență renală ușoară (cu valori ale ClCr ≥ 60 și < 90 ml/minut), 219 subiecți cu insuficiență renală moderată (cu valori ale ClCr ≥ 30 și < 60 ml/minut), 5 subiecți cu insuficiență renală severă (ClCr ≥ 15 și < 30 ml/minut) și 224 subiecți cu funcție renală normală (ClCr ≥ 90 ml/minut), expunerea la venetoclax la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă este similară cu cea observată la subiecții cu funcție renală normală. Profilul farmacocinetic al venetoclax a fost studiat la 6 pacienți cu BRST care necesită dializă. După administrarea unei doze unice de 100 mg venetoclax, valorile $C_{\max}$ și ASC pentru venetoclax nelegat la subiecții cu BRST într-o zi fără dializă au fost comparabile cu valorile pentru subiecții cu funcție renală normală. Valorile ASC și $C_{\max}$ pentru venetoclax nelegat într-o zi cu dializă au fost de aproximativ 1,8 până la 1,9 ori mai mari față de expunerile dintr-o zi fără dializă, cu toate acestea, intervalul expunerilor individuale totale și pentru venetoclax nelegat într-o zi cu dializă a fost, în general, comparabil cu intervalul corespunzător la subiecții cu funcție renală normală. În plus, în timpul dializei, concentrațiile plasmatice ale venetoclax au fost comparabile între probele arteriale și cele venoase, indicând faptul că dializa nu are niciun impact asupra eliminării venetoclax (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Conform unei analize de farmacocinetică populațională care a inclus 74 subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, 7 subiecți cu insuficiență hepatică moderată și 442 subiecți cu funcție hepatică normală, expunerea la venetoclax la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată este similară

cu cea observată la cei cu funcție hepatică normală. Insuficiența hepatică ușoară a fost definită ca având valori normale ale bilirubinei totale și valori ale aspartat aminotransferazei (AST) > limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau valori ale bilirubinei totale >1,0 până la 1,5 ori LSVN, insuficiența hepatică moderată ca având valori ale bilirubinei totale >1,5 până la 3,0 ori LSVN, iar insuficiența hepatică severă ca având valori ale bilirubinei totale >3,0 LSVN.

Într-un studiu dedicat insuficienței hepatice, C_{max} și ASC ale venetoclax la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A; n = 6) sau moderată (Child-Pugh B; n = 6) au fost similare cu cele ale subiecților cu funcție hepatică normală, după ce au primit o doză unică de 50 mg de venetoclax. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C; n = 5), valoarea medie a C_{max} a venetoclax a fost similară cu cea a subiecților cu funcție hepatică normală, dar ASC_{inf} a venetoclax a fost în medie de 2,7 ori mai mare (interval: nu s-a modificat până la de 5 ori mai mare) decât a ASC_{inf} a venetoclax la subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct.4.2).

Rezultate în funcție de vârstă, sex, greutate și rasă

Conform analizelor de farmacocinetică populațională, vârsta, sexul și greutatea corporală nu influențează clearance-ului venetoclax. Expunerea este cu 67% mai mare la subiecții asiatici comparativ cu subiecții non-asiatici. Această diferență nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele toxice observate în studiile cu venetoclax efectuate la animale au inclus reduceri dependente de doză ale valorilor numărului limfocitelor și ale masei eritrocitare. Ambele efecte au fost reversibile după oprirea administrării dozei de venetoclax, cu refacerea numărului de limfocite în intervalul de 18 săptămâni după oprirea tratamentului. Au fost afectate atât celulele B cât și celulele T, însă scăderile cele mai importante au avut loc în cazul celulelor B.

Venetoclax a provocat de asemenea necroză celulară individuală în diferite țesuturi, inclusiv la nivelul colecistului și a pancreasului exocrin, fără să existe semne de afectare a integrității tisulare sau de disfuncție de organ; aceste observații au fost ca amploare minime până la ușoare.

La câine, după aproximativ 3 luni de administrare zilnică, venetoclax a provocat depigmentare progresivă în alb a blănii, din cauza pierderii melaninei de la nivelul firului de păr.

Carcinogenitate/genotoxicitate

Venetoclax și principalul metabolit uman M27, nu au fost carcinogene într-un studiu de 6 luni efectuat la șoarece transgenic (Tg.rasH2), la doze orale de venetoclax de până la 400 mg/kg/zi și la o doză unică de M27 de 250 mg/kg/zi. Marjele de expunere (ASC), în raport cu ASC clinic la 400 mg/zi, au fost de aproximativ 2 ori pentru venetoclax și 5,8 ori pentru M27.

Venetoclax nu a fost genotoxic în testele de evaluare a mutagenității bacteriene, *in vitro* în testul de evaluare a aberațiilor cromozomiale și *in vivo* în testul pe micronucleu murin. În testele de evaluare a mutagenității bacteriene și de evaluare a aberațiilor cromozomiale, metabolitul M27 nu a prezentat genotoxicitate.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile de evaluare a fertilității și dezvoltării embrionare incipiente efectuate pe șoareci femele și masculi, nu s-au observat efecte asupra fertilității. S-a observat toxicitate testiculară (pierdere a celulelor germinale) în studiile de evaluare a toxicității generale efectuate la câine la expuneri de 0,5

până la de 18 ori expunerea ASC la om la doza de 400 mg. Nu s-a demonstrat dacă acest efect observat este reversibil.

În studiile de evaluare a dezvoltării embrio-fetale efectuate la șoarece, venetoclax a fost asociat cu creșterea numărului de cazurilor de pierdere post-implantare și de greutate fetală scăzută la expuneri de 1,1 ori expunerea ASC la om la doza de 400 mg. Principalul metabolit uman M27 a fost asociat cu pierderi post-implantare și resorbții la expuneri de aproximativ 9 ori ASC a M27 la om la doza de 400 mg de venetoclax. La iepure, venetoclax a determinat toxicitate la femela gestantă, însă nu și toxicitate fetală la expuneri de 0,1 ori expunerea ASC la om la doza de 400 mg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Venclyxto comprimate filmate 10 mg

Nucleul comprimatului

Copovidonă (K 28)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Polisorbat 80 (E433)
Stearil fumarat de sodiu
Hidrogen fosfat de calciu anhidru (E341 (ii))

Învelișul filmat

Oxid de fer galben (E172)
Polivinil alcool (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

Venclyxto comprimate filmate 50 mg

Nucleul comprimatului

Copovidonă (K 28)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Polisorbat 80 (E433)
Stearil fumarat de sodiu
Hidrogen fosfat de calciu anhidru (E341 (ii))

Învelișul filmat

Oxid de fer galben (E172)
Oxid de fer roșu (E172)
Oxid de fer negru (E172)
Polivinil alcool (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

Venclyxto comprimate filmate 100 mg

Nucleul comprimatului

Copovidonă (K 28)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Polisorbat 80 (E433)
Stearil fumarat de sodiu
Hidrogen fosfat de calciu anhidru (E341 (ii))

Învelișul filmat

Oxid de fer galben (E172)
Polivinil alcool (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Venclyxto 10 mg comprimate filmate
2 ani.

Venclyxto 50 mg comprimate filmate
2 ani.

Venclyxto 100 mg comprimate filmate
3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Venclyxto comprimate filmate sunt ambalate în:

- blistere: blistere din folie de aluminiu PVC/PE/PCTFE care conțin 1, 2 sau 4 comprimate filmate.
- flacoane: flacoane din PEÎD cu capac din polipropilenă etanșat prin tehnica inducției, cu protecție împotriva accesului copiilor, care conțin 120 comprimate.

Venclyxto 10 mg comprimate filmate
Comprimatele filmate sunt ambalate în cutii care conțin 10 sau 14 comprimate (în blistere cu câte 2 comprimate).

Venclyxto 50 mg comprimate filmate
Comprimatele filmate sunt ambalate în cutii care conțin 5 sau 7 comprimate (în blistere cu câte 1 comprimat).

Venclyxto 100 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate sunt ambalate în cutii:

- care conțin 7 (în blistere cu câte 1 comprimat) sau 14 comprimate (în blistere cu câte 2 comprimate) sau un ambalaj multiplu care conține 112 comprimate (4 X 28 comprimate (în blistere cu câte 4 comprimate))
- care conțin 360 comprimate (3 flacoane, fiecare cu câte 120 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 comprimate)
EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 comprimate)
EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 comprimate)
EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 comprimate)
EU/1/16/1138/005 (100 mg 7 comprimate)
EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 comprimate)
EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) comprimate)
EU/1/16/1138/008 (100 mg, 360 comprimate)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 5 decembrie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizării: 11 august 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Și

AbbVie S.r.l.
148, Pontina Km 52 snc
04011
Campoverde di Aprilia (LT)
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de utilizarea Venclyxto în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să convină împreună cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, incluzând mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional urmărește să:

- Informeze medicii hematologi despre riscul de SLT, respectarea cu strictețe a calendarului de titrare a dozei și măsurile pentru reducerea la minimum a riscului de SLT pentru Venclyxto din RCP-ul actualizat.
- Informeze medicii hematologi să ofere fiecărui pacient un card al pacientului, care include o listă a simptomelor de SLT, care să determine pacientul să solicite imediat asistență medicală, în cazul în care acestea apar, precum și comportamentele pacientului pentru prevenirea SLT.

DAPP se va asigura că, în fiecare Stat Membru în care Venclyxto este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/îngrijitorii despre care se preconizează că vor prescrie, elibera sau utiliza Venclyxto, au acces la/le este furnizat următorul pachet educațional:

- Material educațional pentru medic
- Pachetul cu informații pentru pacient

Material educațional pentru medic:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Cardul pacientului
- **Cardul pacientului:**
 - Datele de contact ale medicului care a prescris venetoclax și ale pacientului
 - Instrucțiuni pentru pacienți în vederea reducerii la minimum a riscului de SLT
 - Lista simptomelor de SLT, care să determine luarea de măsuri de către pacient, inclusiv să solicite asistență medicală imediată în cazul în care apar
 - Instrucțiuni conform cărora pacientul să păstreze în permanență asupra sa cardul pentru pacient și să-l arate profesioniștilor din domeniul sănătății care sunt implicați în îngrijirea sa (adică, profesioniștii din domeniul sănătății care practică medicina de urgență etc.)
 - Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul, conform cărora tratamentul cu venetoclax este asociat unui risc de SLT.

Pachetul cu informații pentru pacient:

- Prospectul

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (ambalaj pentru 5 zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Venclyxto 10 mg comprimate filmate
venetoclax

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține 10 mg venetoclax

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

10 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Luați doza **dimineața** cu alimente și apă. Consumați 1,5-2 litri de apă zilnic.
A se citi prospectul înainte de utilizare. Este important să se respecte toate instrucțiunile de la pct.
„Cum să luați Venclyxto“ din prospect.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1138/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (ambalaj pentru 7 zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Venclyxto 10 mg comprimate filmate
venetoclax

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține 10 mg venetoclax

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Luați doza **dimineața** cu alimente și apă. Consumați 1,5 - 2 litri de apă zilnic.
A se citi prospectul înainte de utilizare. Este important să se respecte toate instrucțiunile de la pct.
„Cum să luați Venclyxto“ din prospect.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1138/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Venclyxto 10 mg comprimate
venetoclax

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (ambalaj pentru 5 zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Venclyxto 50 mg comprimate filmate
venetoclax

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține 50 mg venetoclax

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

5 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Luați doza **dimineața** cu alimente și apă. Consumați 1,5 - 2 litri de apă zilnic.
A se citi prospectul înainte de utilizare. Este important să se respecte toate instrucțiunile de la pct.
„Cum să luați Venclyxto“ din prospect.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1138/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

venclxyto 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (ambalaj pentru 7 zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Venclyxto 50 mg comprimate filmate
venetoclax

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține 50 mg venetoclax

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

7 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Luați doza **dimineața** cu alimente și apă. Consumați 1,5 - 2 litri de apă zilnic.
A se citi prospectul înainte de utilizare. Este important să se respecte toate instrucțiunile de la pct.
„Cum să luați Venclyxto“ din prospect.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1138/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

venclyxto 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Venclyxto 50 mg comprimate
venetoclax

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (ambalaj pentru 7 zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Venclyxto 100 mg comprimate filmate
venetoclax

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține 100 mg venetoclax

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

7 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Luați doza **dimineața** cu alimente și apă. Consumați 1,5 - 2 litri de apă zilnic.
A se citi prospectul înainte de utilizare. Este important să se respecte toate instrucțiunile de la pct.
„Cum să luați Venclyxto“ din prospect.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1138/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Venclyxto comprimate de 100 mg
venetoclax

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (ambalaj pentru 7 zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Venclyxto 100 mg comprimate filmate
venetoclax

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține 100 mg venetoclax

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Luați doza **dimineața** cu alimente și apă. Consumați 1,5 - 2 litri de apă zilnic.
A se citi prospectul înainte de utilizare. Este important să se respecte toate instrucțiunile de la pct.
„Cum să luați Venclyxto“ din prospect.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1138/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - ambalaj multiplu – (cu chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Venclyxto 100 mg comprimate filmate
venetoclax

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține 100 mg venetoclax

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 112 (4 x 28) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Este important să se respecte toate instrucțiunile de la pct. „Cum să luați Venclyxto“ din prospect.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1138/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE - ambalaj multiplu – (fără chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Venclyxto 100 mg comprimate filmate
venetoclax

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține 100 mg venetoclax

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Luați doza la aceeași oră cu alimente și apă.
A se citi prospectul înainte de utilizare. Este important să se respecte toate instrucțiunile de la pct.
„Cum să luați Venclyxto“ din prospect.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1138/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu flacon (ambalaj de 360)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Venclyxto 100 mg comprimate filmate
venetoclax

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg venetoclax

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

360 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Este important să se respecte toate instrucțiunile de la pct. „Cum să luați Venclyxto“ din prospect.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1138/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Eticheta flaconului****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Venclyxto 100 mg comprimate filmate
venetoclax

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg venetoclax

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

120 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca logo)

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Venclyxto 10 mg comprimate filmate
Venclyxto 50 mg comprimate filmate
Venclyxto 100 mg comprimate filmate
venetoclax

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Venclyxto și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Venclyxto
3. Cum să luați Venclyxto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Venclyxto
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Venclyxto și pentru ce se utilizează

Ce este Venclyxto

Venclyxto este un medicament pentru cancer care conține substanța activă venetoclax. Aparține unui grup de medicamente denumit „inhibitori ai BCL-2”.

Pentru ce se utilizează Venclyxto

Venclyxto este utilizat pentru tratamentul adulților cu:

- leucemie limfocitară cronică (LLC). Venclyxto se poate administra în asociere cu alte medicamente sau în monoterapie.
- leucemie acută mieloidă (LAM). Venclyxto se va administra în asociere cu alte medicamente.

LLC este un tip de cancer care afectează celulele albe din sânge denumite limfocite și ganglionii limfatici. În LLC, limfocitele se înmulțesc prea rapid și supraviețuiesc prea mult timp, astfel încât numărul acestora în sânge ajunge să fie prea mare.

LAM este un tip de cancer care afectează celulele albe din sânge denumite celule mieloidă. În LAM, celulele mieloidă din sânge se înmulțesc și cresc foarte repede în măduva osoasă și sânge, astfel încât sunt prea multe și nu sunt suficiente globule roșii în sânge.

Cum acționează Venclyxto

Venclyxto acționează prin blocarea unei proteine din organism denumită „BCL-2”. Această proteină este prezentă în cantități mari în unele celule canceroase și ajută celulele afectate de cancer să supraviețuiască. Blocarea acestei proteine ajută la distrugerea și reducerea numărului de celule afectate de cancer. De asemenea, încetinește agravarea bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Venclyxto

Nu luați Venclyxto dacă:

- sunteți alergic la substanța activă venetoclax sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- aveți LLC și luați oricare dintre medicamentele enumerate în continuare atunci când începeți tratamentul și atunci când doza este crescută treptat (de obicei, pe durata a 5 săptămâni). Acest lucru este necesar din cauza reacțiilor adverse grave și care pun viața în pericol ce pot să apară atunci când Venclyxto este luat împreună cu aceste medicamente:
 - itraconazol, ketoconazol, posaconazol sau voriconazol, pentru tratamentul infecțiilor provocate de ciuperci
 - claritromicină pentru tratamentul infecțiilor cu bacterii
 - ritonavir pentru tratamentul infecției HIV.

Atunci când doza dumneavoastră de Venclyxto a fost crescută până la doza standard completă, verificați cu medicul dumneavoastră dacă puteți să începeți să luați aceste medicamente din nou.

- luați un preparat din plante ce conține sunătoare, utilizat pentru tratamentul depresiei. Dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați Venclyxto.

Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale despre toate medicamentele pe care le luați, inclusiv cele pe care le achiziționați cu și fără prescripție medicală, vitamine și suplimente din plante. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande să nu mai luați anumite medicamente atunci când începeți să luați Venclyxto prima oară și pe perioada primelor zile sau săptămâni, atunci când doza dumneavoastră este crescută pentru a ajunge la doza standard completă.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Venclyxto, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- aveți orice probleme cu rinichii, deoarece riscul pentru apariția unei reacții adverse, denumite sindrom de liză tumorală, poate să crească.
- aveți probleme cu ficatul, deoarece acestea pot să crească riscul pentru apariția de reacții adverse. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă scadă doza de Venclyxto.
- credeți că ați putea avea o infecție sau ați avut o infecție mai mult timp sau care s-a repetat
- urmează să vi se administreze un vaccin.

Dacă vi se aplică oricare dintre cele de mai sus sau dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați acest medicament.

Sindrom de liză tumorală

Unele persoane pot prezenta concentrații neobișnuite de săruri ale organismului (cum sunt potasiul și acidul uric) în sânge, cauzate de distrugerea rapidă a celulelor afectate de cancer în timpul tratamentului. Aceasta poate duce la modificări ale funcționării rinichilor, bătăi anormale ale inimii sau convulsii. Acesta este denumit sindrom de liză tumorală (SLT). Riscul de SLT este prezent în primele zile sau săptămâni de tratament cu Venclyxto, pe măsură ce este crescută doza.

Dacă aveți LLC

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă vor efectua analize de sânge pentru a verifica dacă este prezent SLT.

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, și medicamente pentru a preîntâmpina acumularea de acid uric în organismul dumneavoastră, înainte să începeți tratamentul cu Venclyxto.

Consumul unei cantități suficiente de apă, de cel puțin 1,5-2 litri pe zi, ajută la îndepărtarea substanțelor eliberate în urma distrugerii celulelor afectate de cancer din organismul dumneavoastră, prin eliminarea în urină și poate reduce riscul de apariție a SLT (vezi pct. 3).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre simptomele SLT enumerate la pct. 4.

Dacă aveți risc de apariție a SLT este posibil să fiți tratat în spital astfel încât să vi se poată administra lichide pe cale intravenoasă, să vi se efectueze mai des analize de sânge și să se verifice dacă au apărut reacții adverse. Acest lucru se face pentru a vedea dacă puteți continua să luați acest medicament în condiții de siguranță.

Dacă aveți LAM

Puteți fi tratat(ă) în spital, iar medicul dumneavoastră sau asistenta se va asigura că aveți suficientă apă/suficiente lichide, vă va administra medicamente pentru a preveni acumularea de acid uric în corpul dumneavoastră și vă va efectua analize de sânge înainte de a începe să luați Venclyxto, în timpul creșterii dozei și când începeți să luați doza completă.

Copii și adolescenți

Venclyxto nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Venclyxto împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele următoare deoarece acestea pot să crească sau să scadă concentrația de venetoclax din sângele dumneavoastră:

- medicamente pentru tratamentul infecțiilor provocate de ciuperci – fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol sau voriconazol
- antibiotice pentru tratamentul infecțiilor provocate de bacterii – ciprofloxacină, claritromicină, eritromicină, nafcilină sau rifampicină
- medicamente pentru prevenirea convulsiilor sau pentru tratamentul epilepsiei – carbamazepină, fenitoină
- medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV – efavirenz, etravirină, ritonavir
- medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute sau al anginei – diltiazem, verapamil
- medicamente pentru scăderea concentrației colesterolului în sânge – colestiramină, colestipol, colesevelam
- un medicament utilizat pentru tratamentul unei afecțiuni pulmonare numită hipertensiune arterială pulmonară - bosentan
- un medicament utilizat pentru tratamentul tulburărilor de somn (narcolepsie) cunoscut sub denumirea de modafinil
- un medicament din plante care conține sunătoare

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de Venclyxto.

Spuneți medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele următoare deoarece Venclyxto poate afecta modul în care acestea acționează:

- medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge, warfarină, dabigatran
- un medicament utilizat pentru tratamentul problemelor de inimă cunoscut sub denumirea de digoxină
- un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului cunoscut sub denumirea de everolimus
- un medicament utilizat pentru a împiedica respingerea de către organism a unui organ transplantat, cunoscut sub denumirea de sirolimus
- medicamente pentru scăderea valorilor colesterolului în sânge cunoscute sub denumirea de statine

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără prescripție medicală, medicamente din plante și suplimente. Acest lucru este consecința faptului că Venclyxto poate afecta modul cum acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează Venclyxto.

Venclyxto împreună cu alimente și băuturi

Nu consumați produse care conțin grapefruit, portocale de Sevilla (portocale amare, folosite des în marmelade) sau fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu Venclyxto – aceasta include consumul lor ca atare, consumul sucului preparat din acestea sau administrarea unui supliment care le-ar putea conține. Acest lucru este necesar deoarece acestea pot să crească concentrația de venetoclax din sângele dumneavoastră.

Sarcina

- Nu rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Venclyxto nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Nu există informații cu privire la siguranța venetoclax la gravide.

Contracepția

- În timpul tratamentului și timp de cel puțin 30 zile după tratamentul cu Venclyxto, femeile cu vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă de contracepție foarte eficientă pentru a evita să rămână gravide. Dacă utilizați contraceptive sub formă de comprimate sau dispozitive hormonale, trebuie să utilizați, de asemenea, o metodă contraceptivă de barieră (cum ar fi prezervativul) deoarece efectul comprimatelor sau dispozitivelor contraceptive hormonale poate fi afectat de Venclyxto.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament. Nu se cunoaște dacă substanța activă din Venclyxto trece în laptele matern.

Fertilitatea

Pe baza rezultatelor obținute în studiile efectuate la animale, Venclyxto poate provoca infertilitate la masculi (număr mic de spermatozoizi sau absența completă a acestora). Acest lucru poate afecta capacitatea dumneavoastră de a deveni tată. Înainte să începeți tratamentul cu Venclyxto, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind depozitarea spermei.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți obosit sau amețit după ce luați Venclyxto, ceea ce v-ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje sau unelte. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți și nu folosiți utilaje sau unelte.

Venclyxto conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Venclyxto

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Verificați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Ce doză trebuie să luați

Dacă aveți LLC

Veți începe tratamentul cu Venclyxto la o doză mică administrată timp de 1 săptămână. Medicul dumneavoastră va crește treptat doza pe perioada următoarelor 4 săptămâni până la atingerea dozei standard complete. În primele 4 săptămâni veți primi o cutie nouă în fiecare săptămână.

- doza inițială este de 20 mg (două comprimate de 10 mg) o dată pe zi timp de 7 zile.
- doza va fi crescută la 50 mg (un comprimat de 50 mg) o dată pe zi timp de 7 zile.
- doza va fi crescută la 100 mg (un comprimat de 100 mg) o dată pe zi timp de 7 zile.
- doza va fi crescută la 200 mg (două comprimate de 100 mg) o dată pe zi timp de 7 zile.
- doza va fi crescută la 400 mg (patru comprimate de 100 mg) o dată pe zi timp de 7 zile.
 - Atunci când primiți tratament cu Venclyxto singur, veți rămâne la doza zilnică de 400 mg, care este doza standard, atât timp cât este necesar.
 - Atunci când primiți tratament cu Venclyxto în asociere cu rituximab, veți primi doza zilnică de 400 mg timp de 24 luni.
 - Atunci când primiți tratament cu Venclyxto în asociere cu obinutuzumab, veți primi doza zilnică de 400 mg timp de 10 luni, aproximativ.

Din cauza reacțiilor adverse este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va sfătui care trebuie să fie doza dumneavoastră.

Dacă aveți LAM

Veți începe tratamentul cu Venclyxto la o doză mai mică. Medicul dumneavoastră va crește treptat doza în fiecare zi, în primele 3 zile. După 3 zile veți lua doza completă standard. Doza (comprimatele) se administrează o dată pe zi.

Dozele sunt enumerate în tabelul de mai jos

Ziua	Doza zilnică de Venclyxto
1	100 mg (un comprimat de 100 mg)
2	200 mg (două comprimate de 100 mg)
3 și ulterior	400 mg (patru comprimate de 100 mg)

Medicul dumneavoastră vă va administra Venclyxto în asociere cu un alt medicament (azacitidină sau decitabină).

Veți continua să luați Venclyxto, doza completă, până când, fie LAM se agravează, fie nu mai puteți lua Venclyxto, deoarece provoacă reacții adverse grave.

Cum să luați Venclyxto

- Luați comprimatele cu alimente, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi
- Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă
- Nu mestecați, zdrobiți sau rupeți comprimatele
- Pe perioada primelor zile sau săptămâni de tratament, pe măsură ce este crescută doza, trebuie să luați comprimatele dimineața pentru a ajuta la efectuarea analizelor de sânge, dacă sunt necesare.

Dacă aveți vărsături după ce luați Venclyxto, nu luați o doză suplimentară în ziua respectivă. Luați doza următoare la ora obișnuită, a doua zi. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme în timp ce luați acest medicament.

Consumați o cantitate suficientă de apă

Dacă aveți LLC

Este foarte important să consumați o cantitate suficientă de apă atunci când luați Venclyxto, pe durata primelor 5 săptămâni de tratament. Acest lucru va ajuta la eliminarea produselor rezultate din distrugerea celulelor afectate de cancer din sângele dumneavoastră, prin urină.

Trebuie să începeți să consumați cel puțin 1,5 - 2 litri de apă zilnic cu două zile înainte să începeți tratamentul cu Venclyxto. Această cantitate de lichid poate include, de asemenea, băuturi care nu conțin alcool și băuturi care nu conțin cofeină, dar se exclud sucurile care conțin grapefruit, portocale de Sevilla sau fruct stea (carambola). Trebuie să continuați să consumați cel puțin 1,5 - 2 litri de apă în ziua în care începeți tratamentul cu Venclyxto. Consumați aceeași cantitate de apă (cel puțin 1,5 - 2 litri zilnic) cu două zile înainte și în ziua în care vă este crescută doza de Venclyxto.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveți risc de apariție a SLT, este posibil să fiți tratat în spital pentru a putea primi o cantitate suplimentară de lichide pe cale intravenoasă dacă este necesar, pentru a vi se efectua mai frecvent analize de sânge și pentru a se verifica dacă aveți reacții adverse. Acest lucru este necesar pentru a vedea dacă puteți continua să luați acest medicament în condiții de siguranță.

Dacă aveți LAM

Este foarte important să consumați o cantitate suficientă de apă atunci când luați Venclyxto, mai ales când începeți tratamentul și vi se crește doza. Consumul de apă va ajuta la eliminarea produșilor rezultați din distrugerea celulelor afectate de cancer din sângele dumneavoastră, prin urină. Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va administra lichide în venă dacă este necesar, dacă vă aflați în spital, pentru a se asigura că acest lucru se întâmplă.

Dacă luați mai mult Venclyxto decât trebuie

Dacă luați mai mult Venclyxto decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau mergeți imediat la spital. Luați cu dumneavoastră comprimatele și acest prospect.

Dacă uitați să luați Venclyxto

- Dacă au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul la care luați de obicei doza, luați-o cât mai curând posibil.
- Dacă au trecut mai mult de 8 ore de la momentul la care luați de obicei doza, nu luați doza în ziua respectivă. Reveniți la programul obișnuit de administrare a dozei în ziua următoare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.
- Dacă nu sunteți sigur, cereți sfatul medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Nu încetați să luați Venclyxto

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă spune acest lucru. Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse grave pot să apară în cazul tratamentului cu acest medicament:

Sindrom de liză tumorală (frecvent – poate afecta până la 1 din 10 persoane)

Nu mai luați Venclyxto și solicitați imediat consult medical în cazul în care observați oricare dintre simptomele SLT:

- febră sau frisoane
- senzație sau stare de rău (greață sau vărsături)
- senzație de confuzie
- senzație de dificultăți în respirație
- bătăi neregulate ale inimii
- urină închisă la culoare sau tulbură
- senzație neobișnuită de oboseală

- durere la nivelul mușchilor sau disconfort la nivelul articulațiilor
- convulsii sau crize
- durere abdominală și senzație de distensie abdominală

Scădere a numărului de celule albe din sânge (neutropenie) și infecții (foarte frecvente – poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge în timpul tratamentului cu Venclyxto. Numărul redus de celule albe din sânge poate crește riscul de producere a infecțiilor. Semnele pot include febră, frisoane, senzație de slăbiciune sau de confuzie, tuse, senzație de durere sau de arsură în timpul urinărilor. Unele infecții cum sunt pneumonia sau infecția în sânge (sepsis) pot fi grave și pot duce la deces. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți semne ale unei infecții în timpul tratamentului cu acest medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Dacă aveți LLC

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- pneumonie
- infecție a căilor respiratorii superioare – semnele pot include secreții nazale, durere în gât sau tuse
- diaree
- senzație sau stare de rău (greață sau vărsături)
- constipație
- stare de oboseală

De asemenea, este posibil ca analizele de sânge să arate:

- scădere a numărului de celule roșii din sânge
- scădere a numărului de celule albe din sânge denumite limfocite
- concentrație crescută a potasiului
- nivel crescut al unui tip de sare din organism (electrolit) numit fosfat
- concentrație scăzută a calciului

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție severă în sânge (sepsis)
- infecție a căilor urinare
- scădere a numărului de celule albe din sânge însoțită de febră (neutropenie febrilă)

De asemenea, este posibil ca analizele de sânge să indice:

- concentrație crescută a creatininei
- concentrație crescută a ureei

Dacă aveți LAM:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- senzație sau stare de rău (greață sau vărsături)
- diaree
- afte bucale
- stare de oboseală sau de slăbiciune
- infecție a plămânilor sau sângelui
- scăderea poftei de mâncare
- dureri articulare
- amețeli sau stare de leșin
- durere de cap
- scurtarea respirației
- hemoragie
- tensiune arterială mică
- infecție a căilor urinare
- scădere în greutate

- durere la nivelul stomacului (durere abdominală)

De asemenea, este posibil ca analizele de sânge să arate

- scădere a numărului de trombocite (trombocitopenie)
- scădere a numărului de celule albe din sânge însoțită de febră (neutropenie febrilă)
- scădere a numărului de celule roșii din sânge (anemie)
- creștere a valorii bilirubinei totale
- scădere a valorii potasiului din sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- calculi biliari sau infecție a vezicii biliare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Venclyxto

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister **etichetă** și pe cutie după EXP.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Venclyxto

Substanța activă este venetoclax.

- Venclyxto 10 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține venetoclax 10 mg.
- Venclyxto 50 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține venetoclax 50 mg.
- Venclyxto 100 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține venetoclax 100 mg.

Celelalte componente sunt:

- În nucleul comprimatului: copovidonă (K 28), polisorbat 80 (E433), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), hidrogen fosfat de calciu anhidru (E341 (ii)), stearil fumarat de sodiu.

Învelișul filmat:

- Venclyxto 10 mg comprimate filmate: oxid de fer galben (E172), polivinil alcool (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).
- Venclyxto 50 mg comprimate filmate: oxid de fer galben (E172), oxid de fer roșu (E172), oxid de fer negru (E172), polivinil alcool (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b)
- Venclyxto 100 mg comprimate filmate: oxid de fer galben (E172), polivinil alcool (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).

Cum arată Venclyxto și conținutul ambalajului

Comprimatul filmat Venclyxto 10 mg este de culoare galben deschis, rotund, cu diametrul de 6 mm, cu un V imprimat pe o față și 10 pe cealaltă.

Comprimatul filmat Venclyxto 50 mg este de culoare bej, alungit, cu lungimea de 14 mm, cu un V imprimat pe o față și 50 pe cealaltă.

Comprimatul filmat Venclyxto 100 mg este de culoare galben deschis, alungit, cu lungimea de 17,2 mm, cu un V imprimat pe o față și 100 pe cealaltă.

Comprimatele de Venclyxto sunt furnizate în blistere sau flacoane ambalate în cutii după cum urmează:

Venclyxto 10 mg comprimate filmate:

- 10 comprimate (5 blistere a câte 2 comprimate)
- 14 comprimate (7 blistere a câte 2 comprimate)

Venclyxto 50 mg comprimate filmate:

- 5 comprimate (5 blistere a câte 1 comprimat)
- 7 comprimate (7 blistere a câte 1 comprimat)

Venclyxto 100 mg comprimate filmate:

- 7 comprimate (7 blistere a câte 1 comprimat)
- 14 comprimate (7 blistere a câte 2 comprimate)
- 112 comprimate (4 x 28) (4 cutii cu câte 7 blistere a câte 4 comprimate).
- 360 comprimate (3 flacoane, fiecare a câte 120 comprimate)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și Fabricantul

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

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

Franța

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Irlanda

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Portugalia

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Pentru a asculta o variantă a acestui prospect sau pentru a solicita un exemplar al acestui prospect transpus în <Braille>, <scris cu litere mai mari> sau <în varianta audio> contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.