

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg venetoclax.

Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg venetoclax.

Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg venetoclax.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Venclyxto 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
Υποκίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτου σχήματος δισκίο διαμέτρου 6 mm, χαραγμένο με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 10 στην άλλη.

Venclyxto 50 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
Μπεζ, επίμηκες, αμφίκυρτου σχήματος δισκίο μήκους 14 mm και πλάτους 8 mm, χαραγμένο με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 50 στην άλλη.

Venclyxto 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
Υποκίτρινο, επίμηκες, αμφίκυρτου σχήματος δισκίο μήκους 17,2 mm και πλάτους 9,5 mm, χαραγμένο με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 100 στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Venclyxto σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Venclyxto σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.

Το Venclyxto ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία της ΧΛΛ:

- παρουσία έλλειψης 17p ή μετάλλαξης στο *TP53* σε ενήλικους ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι ή έχουν αποτύχει σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων ή
- απουσία έλλειψης 17p ή μετάλλαξης στο *TP53* σε ενήλικους ασθενείς, οι οποίοι έχουν αποτύχει τόσο σε ανοσοχημειοθεραπεία όσο και σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων.

Το Venclyxto σε συνδυασμό με έναν υπομεθυλιωτικό παράγοντα ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) που δεν είναι κατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με venetoclax πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ένα γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Οι ασθενείς που έλαβαν venetoclax μπορεί να αναπτύξουν σύνδρομο λύσης όγκου (TLS). Οι ασθενείς που έλαβαν venetoclax μπορεί να αναπτύξουν σύνδρομο λύσης όγκου (TLS). Οι πληροφορίες που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο, συμπεριλαμβανομένων της αξιολόγησης κινδύνου, των μέτρων προφύλαξης, του προγράμματος τιτλοποίησης δόσης, της παρακολούθησης εργαστηριακών εξετάσεων και των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου, θα πρέπει να ακολουθούνται για την πρόληψη και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS.

### Δοσολογία

#### Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

##### *Πρόγραμμα τιτλοποίησης δόσης*

Η δόση έναρξης είναι 20 mg venetoclax μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες. Η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, σε μια περίοδο 5 εβδομάδων, έως την ημερήσια δόση των 400 mg, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα ασθενείς με ΧΛΛ

<b>Εβδομάδα</b>	<b>Ημερήσια δόση venetoclax</b>
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης, διάρκειας 5 εβδομάδων, είναι σχεδιασμένο για να μειώνει σταδιακά το φορτίο του όγκου (ογκομείωση) και να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου.

#### Το venetoclax σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη

Το venetoclax χορηγείται για ένα σύνολο 12 κύκλων, κάθε κύκλος αποτελείται από 28 ημέρες: 6 κύκλοι σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη, ακολουθούμενοι από 6 κύκλους venetoclax ως μόνος παράγοντας.

Χορηγήστε 100 mg ομπινουτουζουμάμπης την Ημέρα 1 του Κύκλου 1, ακολουθούμενη από 900 mg τα οποία μπορούν να χορηγηθούν την Ημέρα 1 ή την Ημέρα 2. Χορηγήστε 1000 mg τις Ημέρες 8 και 15 του Κύκλου 1 και την Ημέρα 1 κάθε επακόλουθου κύκλου 28-ημερών, για ένα σύνολο 6 κύκλων.

Ξεκινήστε το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax, διάρκειας 5 εβδομάδων (βλέπε Πίνακα 1) την Ημέρα 22 του Κύκλου 1 και συνεχίστε μέχρι την Ημέρα 28 του Κύκλου 2.

Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος τιτλοποίησης της δόσης, η συνιστώμενη δόση venetoclax είναι 400 mg μία φορά ημερησίως από την Ημέρα 1 του Κύκλου 3 της ομπινουτουζουμάμπης έως την τελευταία ημέρα του Κύκλου 12.

#### Δόση μετά την τιτλοποίηση για το venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη

Η συνιστώμενη δόση του venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη είναι 400 mg μία φορά ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1 για τις λεπτομέρειες του σχήματος συνδυασμού).

Χορηγήστε ριτουξιμάμπη αφού ο ασθενής έχει ολοκληρώσει το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης και έχει λάβει την συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg venetoclax για 7 ημέρες.

Το venetoclax λαμβάνεται για 24 μήνες από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1 της χορήγησης της ριτουξιμάμπης (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Δόση μετά την τιτλοποίηση για το venetoclax ως μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του venetoclax είναι 400 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή να μη γίνεται πλέον ανεκτή από τον ασθενή.

#### Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του venetoclax (συμπεριλαμβανομένης της τιτλοποίησης της δόσης) παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με ΟΜΛ

Ημέρα	Ημερήσια δόση venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 και εφεξής	400 mg

Η αζακτιδίνη πρέπει να χορηγείται ως δόση των 75 mg/m<sup>2</sup> είτε ενδοφλεβίως είτε υποδόρια τις Ημέρες 1-7 κάθε κύκλου 28 ημερών ξεκινώντας από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1.

Η δεσιταβίνη πρέπει να χορηγείται σε δόση των 20 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως τις Ημέρες 1-5 κάθε κύκλου 28 ημερών ξεκινώντας από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1.

Η δοσολόγηση του venetoclax μπορεί να διακοπεί, κατά περίπτωση, για τη διαχείριση των αιματολογικών τοξικοτήτων και την αποκατάσταση των αιματολογικών εξετάσεων (βλέπε Πίνακα 6).

Το venetoclax σε συνδυασμό με έναν υπομεθυλιωτικό παράγοντα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

#### Πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου (TLS)

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με venetoclax μπορεί να εμφανίσουν TLS. Για ειδικές λεπτομέρειες σχετικά με τη διαχείριση ανάλογα με την ένδειξη της νόσου πρέπει να ανατρέξετε στην αντίστοιχη παράγραφο παρακάτω.

## Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Το venetoclax μπορεί να προκαλέσει ταχεία μείωση του όγκου, και ως εκ τούτου ενέχει κίνδυνο για TLS στην αρχική φάση τιτλοποίησης της δόσης, διάρκειας 5 εβδομάδων σε όλους τους ασθενείς με ΧΛΛ, ανεξάρτητα από το φορτίο του όγκου και άλλα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Μετά από 6 με 8 ώρες από την πρώτη δόση venetoclax, καθώς και σε κάθε αύξηση της δόσης, μπορεί να παρατηρηθούν μεταβολές στους ηλεκτρολύτες που συνάδουν με TLS, οι οποίες απαιτούν έγκαιρη αντιμετώπιση. Αξιολογήστε τους ειδικούς, για κάθε ασθενή, παράγοντες όσον αφορά το επίπεδο κινδύνου εμφάνισης TLS και χορηγήστε ενυδάτωση για λόγους προφύλαξης και αντι υπερουριχαιμική αγωγή στους ασθενείς πριν από την πρώτη δόση του venetoclax για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS.

Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS ποικίλλει και βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηροτήτων, ιδιαίτερα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] <80 ml/min) και του, και φορτίου του όγκου. Ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί καθώς μειώνεται το φορτίο του όγκου με τη θεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πριν την έναρξη της θεραπείας με venetoclax πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς εκτίμηση του φορτίου του όγκου, που να περιλαμβάνει ακτινολογική αξιολόγηση (π.χ., αξονική τομογραφία). Πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των αιματολογικών εξετάσεων (κάλιο, ουρικό οξύ, φωσφόρος, ασβέστιο και κρεατινίνη) και να διορθώνονται προϋπάρχουσες διαταραχές.

Ο Πίνακας 3 παρακάτω περιγράφει την προτεινόμενη προφυλακτική αγωγή για το TLS και την παρακολούθηση κατά τη θεραπεία με venetoclax, σύμφωνα με τον καθορισμό του φορτίου του όγκου βάσει των δεδομένων κλινικών μελετών (βλέπε παράγραφο 4.4). Επιπλέον, όλες οι συννοσηρότητες των ασθενών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη λήψη κατάλληλης για τον κίνδυνο προφυλακτικής αγωγής και παρακολούθησης, στο πλαίσιο είτε περίθαλψης σε εξωτερικά ιατρεία είτε νοσοκομειακής περίθαλψης.

Πίνακας 3. Προτεινόμενη προφυλακτική αγωγή για το TLS βάσει του φορτίου του όγκου σε ασθενείς με ΧΛΛ

Φορτίο του όγκου		Προφυλακτική αγωγή		Παρακολούθηση αιματολογικών εξετάσεων <sup>γ,δ</sup>
		Ενυδάτωση <sup>α</sup>	Αντι-υπερουριχαιμική αγωγή <sup>β</sup>	Πλαίσιο και συχνότητα αξιολογήσεων
Χαμηλό	Όλοι οι λεμφαδένες (LN) <5 cm ΚΑΙ ALC <25 x10 <sup>9</sup> /l	Από το στόμα (1,5-2 l)	Αλλοπουρινόλη	Εξωτερικά ιατρεία <ul style="list-style-type: none"><li>Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες</li><li>Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση</li></ul>

Μεσαίο	Οποιοσδήποτε λεμφαδένας (LN) 5 cm έως <10 cm H ALC $\geq 25 \times 10^9/l$	Από το στόμα (1,5-2 l) και εξετάστε το ενδεχόμενο επιπλέον ενδοφλέβιας χορήγησης	Αλλοπουρινόλη	Εξωτερικά ιατρεία <ul style="list-style-type: none"> <li>Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες</li> <li>Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση</li> <li>Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Εξετάστε το ενδεχόμενο νοσηλείας των ασθενών με CrCl &lt;80 ml/min, βλέπε παρακάτω για την παρακολούθηση σε νοσοκομείο</li> </ul>
Υψηλό	Οποιοσδήποτε λεμφαδένας (LN) $\geq 10$ cm H ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ ΚΑΙ οποιοσδήποτε λεμφαδένας (LN) $\geq 5$ cm	Από το στόμα (1,5-2 l) και ενδοφλέβια (150-200 ml/hr όπως γίνεται ανεκτό)	Αλλοπουρινόλη, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης ρασμπουρικάσης αν η τιμή ουρικού οξέος είναι υψηλή κατά την έναρξη	Στο νοσοκομείο <ul style="list-style-type: none"> <li>Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 4, 8, 12 και 24 ώρες</li> </ul> Εξωτερικά ιατρεία <ul style="list-style-type: none"> <li>Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες</li> </ul>
<p>ALC = απόλυτος αριθμός λευκοκυττάρων, CrCl = κάθαρση κρεατινίνης, LN = λεμφαδένας.</p> <p><sup>α</sup>Ζητήστε από τους ασθενείς να πίνουν καθημερινά νερό ξεκινώντας 2 ημέρες πριν και καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης, ειδικότερα πριν και κατά τη διάρκεια των ημερών χορήγησης της δόσης κατά την έναρξη, καθώς και σε κάθε επακόλουθη αύξηση της δόσης. Χορηγήστε ενδοφλέβια ενυδάτωση σε κάθε ασθενή που δεν έχει ανοχή στην από το στόμα ενυδάτωση.</p> <p><sup>β</sup>Αρχίστε τη χορήγηση αλλοπουρινόλης ή του αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης 2 έως 3 ημέρες πριν από την έναρξη του venetoclax.</p> <p><sup>γ</sup>Αξιολογήστε τις αιματολογικές εξετάσεις (κάλιο, ουρικό οξύ, φώσφορος, ασβέστιο και κρεατινίνη), επανεξετάστε σε πραγματικό χρόνο.</p> <p><sup>δ</sup>Σε επακόλουθες αυξήσεις της δόσης, παρακολουθήστε τις αιματολογικές εξετάσεις στις 6 έως 8 ώρες και στις 24 ώρες για τους ασθενείς που εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης TLS.</p>				

Τροποποιήσεις της δόσης για το σύνδρομο λύσης όγκου και άλλες τοξικότητες

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Μπορεί να χρειαστεί η διακοπή και/ή η μείωση της δόσης για τοξικότητες. Βλέπε Πίνακα 4 και Πίνακα 5 για τις προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης για τοξικότητες που σχετίζονται με το venetoclax.

Πίνακας 4. Προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης του venetoclax για τοξικότητες<sup>α</sup> στην ΧΛΛ

Συμβάν	Εμφάνιση	Ενέργεια
Σύνδρομο λύσης όγκου		
Αλλαγές στις αιματολογικές εξετάσεις ή συμπτώματα ενδεικτικά του TLS	Οποιαδήποτε	Αναβάλετε τη δόση της επόμενης ημέρας. Εάν διορθωθούν εντός 24 έως 48 ωρών από την τελευταία δόση, συνεχίστε στην ίδια δόση.
		Για τυχόν αλλαγές στις αιματολογικές εξετάσεις που απαιτούν περισσότερες από 48 ώρες για να διορθωθούν, συνεχίστε σε μειωμένη δόση (βλέπε Πίνακα 5).
		Για οποιαδήποτε συμβάντα TLS, <sup>β</sup> συνεχίστε σε μειωμένη δόση μετά τη διόρθωση (βλέπε Πίνακα 5).
Μη αιματολογικές τοξικότητες		
Μη αιματολογικές τοξικότητες βαθμού 3 ή 4	1 <sup>η</sup> εμφάνιση	Διακοπή του venetoclax. Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε 1ου βαθμού ή στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με venetoclax μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια δόση. Δε χρειάζεται τροποποίηση της δόσης.
	2 <sup>η</sup> και επακόλουθες εμφανίσεις	Διακοπή του venetoclax. Ακολουθήστε τις οδηγίες μείωσης της δόσης του Πίνακα 5 κατά τη συνέχιση της θεραπείας με venetoclax μετά τη διόρθωση. Η δόση μπορεί να μειωθεί περισσότερο κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.
Αιματολογικές τοξικότητες		
Ουδετεροπενία βαθμού 3 με λοίμωξη ή πυρετό. Αιματολογικές τοξικότητες βαθμού 4 (εκτός από λεμφοπενία)	1 <sup>η</sup> εμφάνιση	Διακοπή του venetoclax. Για τη μείωση των κινδύνων μόλυνσης που σχετίζονται με την ουδετεροπενία, μπορεί να χορηγηθεί διεγερτικός παράγοντας αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) με το venetoclax αν ενδείκνυται κλινικά. Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε 1ου βαθμού ή στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με venetoclax μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια δόση.
	2 <sup>η</sup> και επακόλουθες εμφανίσεις	Διακοπή του venetoclax. Εξετάστε το ενδεχόμενο χρήσης G-CSF σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Ακολουθήστε τις οδηγίες μείωσης της δόσης του Πίνακα 5 κατά τη συνέχιση της θεραπείας με venetoclax μετά τη διόρθωση. Η δόση μπορεί να μειωθεί περισσότερο κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.

Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του venetoclax σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται μείωση της δόσης κατά λιγότερο από 100 mg για περισσότερο από 2 εβδομάδες.

<sup>α</sup>Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατηγοριοποιήθηκαν με τη χρήση της έκδοσης 4.0 των Κοινών Κριτηρίων Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI CTCAE version 4.0).

<sup>β</sup>Το κλινικό TLS προσδιορίστηκε ως εργαστηριακό TLS με κλινικές επιπτώσεις όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακές αρρυθμίες ή επιληπτικές κρίσεις ή/και αιφνίδιο θάνατο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πίνακας 5: Τροποποίηση της δόσης για TLS και άλλες τοξικότητες για ασθενείς με ΧΛΛ

Δόση κατά τη διακοπή (mg)	Δόση επανέναρξης (mg <sup>α</sup> )
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

<sup>α</sup>Η τροποποιημένη δόση πρέπει να συνεχίζεται για 1 εβδομάδα πριν την αύξηση της δόσης.

Σε ασθενείς που τους διεκόπη προσωρινά η δόση για περισσότερο από 1 εβδομάδα κατά τις πρώτες 5 εβδομάδες της τιτλοποίησης της δόσης ή για περισσότερο από 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης τιτλοποίησης δόσης, ο κίνδυνος εμφάνισης TLS πρέπει να επανεκτιμάται ώστε να καθορίζεται εάν είναι απαραίτητη η επανέναρξη σε μειωμένη δόση (π.χ., όλα ή ορισμένα επίπεδα της τιτλοποίησης της δόσης, βλέπε Πίνακα 5).

#### Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Η τιτλοποίηση της ημερήσιας δόσης venetoclax είναι 3 ημέρες με αζακιτιδίνη ή δεσιταβίνη (βλέπε Πίνακα 2).

Πρέπει να ακολουθούνται τα μέτρα προφύλαξης που αναφέρονται παρακάτω:

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν αριθμό λεμφοκυττάρων  $<25 \times 10^9/l$  πριν την έναρξη του venetoclax και μπορεί να απαιτείται κυτταρομείωση πριν από τη θεραπεία.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να λαμβάνουν αντι-υπερουριχαιμικούς παράγοντες πριν από την έναρξη της πρώτης δόσης του venetoclax κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με venetoclax, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των αιματολογικών εξετάσεων (κάλιο, ουρικό οξύ, φώσφορος, ασβέστιο και κρεατινίνη) και να διορθώνονται προϋπάρχουσες διαταραχές.

Πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές εξετάσεις για TLS πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες μετά από κάθε νέα δόση κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης και 24 ώρες μετά την επίτευξη της τελευταίας δόσης.



Για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για TLS (π.χ. κυκλοφορούντες βλάστες, υψηλό φορτίο συμμετοχής της λευχαιμίας στο μυελό των οστών, αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης [LDH] πριν από τη θεραπεία ή μειωμένη νεφρική λειτουργία) πρέπει να εξετάζονται πρόσθετα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης εργαστηριακής παρακολούθησης και της μείωσης της αρχικής δόσης του venetoclax.

Παρακολουθείτε συχνά τις αιματολογικές εξετάσεις μέχρι την υποχώρηση των κυτταροπενιών. Η τροποποίηση της δόσης και οι διακοπές για κυτταροπενίες εξαρτώνται από την κατάσταση ύφεσης. Οι τροποποιήσεις της δόσης του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες στην ΟΜΑ

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Εμφάνιση	Τροποποίηση δόσης
<b>Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες</b>		
Ουδετεροπενία 4 <sup>ου</sup> βαθμού (ANC < 500/μικρολίτρο) με ή χωρίς πυρετό ή λοίμωξη ή θρομβοπενία 4 <sup>ου</sup> βαθμού (αριθμός αιμοπεταλίων < 25 × 10 <sup>3</sup> /μικρολίτρο)	Εμφάνιση πριν από την επίτευξη ύφεσης <sup>a</sup>	Στις περισσότερες περιπτώσεις, μην διακόψετε το venetoclax σε συνδυασμό με αζακτιδίνη ή δεσιταβίνη λόγω κυτταροπενιών πριν από την επίτευξη ύφεσης.
	Πρώτη εμφάνιση μετά την επίτευξη ύφεσης και διάρκειας τουλάχιστον 7 ημερών	Καθυστερήστε τον επόμενο κύκλο του venetoclax σε συνδυασμό με αζακτιδίνη ή δεσιταβίνη και παρακολουθήστε τις αιματολογικές εξετάσεις. Χορηγήστε διεγερτικό παράγοντα αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) εάν ενδείκνυται κλινικά για ουδετεροπενία. Μόλις υποχωρήσει σε 1 <sup>ου</sup> ή 2 <sup>ου</sup> βαθμού, συνεχίστε το venetoclax στην ίδια δόση σε συνδυασμό με αζακτιδίνη ή δεσιταβίνη.
	Επακόλουθες εμφανίσεις σε κύκλους μετά την επίτευξη ύφεσης και διάρκειας 7 ημερών ή περισσότερο	Καθυστερήστε τον επόμενο κύκλο του venetoclax σε συνδυασμό με αζακτιδίνη ή δεσιταβίνη και παρακολουθήστε τις αιματολογικές εξετάσεις. Χορηγήστε G-CSF εάν ενδείκνυται κλινικά για ουδετεροπενία. Μόλις υποχωρήσει σε 1 <sup>ου</sup> ή 2 <sup>ου</sup> βαθμού, συνεχίστε το venetoclax στην ίδια δόση σε συνδυασμό με αζακτιδίνη ή δεσιταβίνη και μειώστε τη διάρκεια του venetoclax κατά 7 ημέρες σε κάθε έναν από τους επόμενους κύκλους, όπως 21 ημέρες αντί για 28 ημέρες. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της αζακτιδίνης για πρόσθετες πληροφορίες.
<b>Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες</b>		
Μη αιματολογικές τοξικότητες 3 <sup>ου</sup> ή 4 <sup>ου</sup> βαθμού	Κάθε εμφάνιση	Διακόψτε το venetoclax εάν δεν επιλυθεί με υποστηρικτική φροντίδα. Μετά την υποχώρηση σε 1 <sup>ου</sup> βαθμού ή σε επίπεδο αρχικής αξιολόγησης, συνεχίστε τη χορήγηση του venetoclax στην ίδια δόση.
<sup>a</sup> Εξετάστε το ενδεχόμενο αξιολόγησης του μυελού των οστών.		

#### Τροποποιήσεις της δόσης για χρήση με αναστολείς του CYP3A

Η ταυτόχρονη χρήση venetoclax με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A αυξάνει την έκθεση σε venetoclax (δηλ. C<sub>max</sub> και AUC) και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για TLS κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης και για άλλες τοξικότητες (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς με ΧΛΛ, η ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A αντενδείκνυται κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Για όλους τους ασθενείς, εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αναστολέας του CYP3A, ακολουθήστε τις συστάσεις για τη διαχείριση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου που συνοψίζονται στον Πίνακα 7. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας και μπορεί να χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Η δόση venetoclax που χρησιμοποιήθηκε πριν από την έναρξη του αναστολέα του CYP3A πρέπει να συνεχίζεται 2 με 3 ημέρες μετά τη διακοπή του αναστολέα (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Πίνακας 7: Διαχείριση πιθανών αλληλεπιδράσεων του venetoclax με αναστολείς του CYP3A

Αναστολέας	Φάση	ΧΛΛ	ΟΜΛ
<b>Ισχυρός αναστολέας του CYP3A</b>	Έναρξη και φάση τιτλοποίησης δόσης	Αντενδείκνυται	Ημέρα 1– 10 mg Ημέρα 2– 20 mg Ημέρα 3– 50 mg Ημέρα 4– 100 mg ή λιγότερο
	Σταθερή ημερήσια δόση (Μετά τη φάση τιτλοποίησης δόσης)	Μειώστε τη δόση του venetoclax σε 100 mg ή λιγότερο (ή κατά τουλάχιστον 75% εάν έχει ήδη τροποποιηθεί για άλλους λόγους)	
<b>Μέτριος αναστολέας CYP3A<sup>a</sup></b>	Όλες	Μειώστε τη δόση του venetoclax τουλάχιστον κατά 50%	

<sup>a</sup>Σε ασθενείς με ΧΛΛ, αποφύγετε ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με μέτριους αναστολείς του CYP3A κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης. Εξετάστε εναλλακτικές θεραπευτικές αγωγές ή μείωση της δόσης του venetoclax όπως περιγράφεται σε αυτόν τον πίνακα.

#### Παράλειψη δόσης

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση venetoclax για έως 8 ώρες από τη στιγμή που τη λαμβάνει συνήθως, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που παρέλειψε το συντομότερο δυνατόν την ίδια ημέρα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση για περισσότερο από 8 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε και πρέπει να συνεχίσει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα.

Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό μετά τη λήψη της δόσης, δεν πρέπει να πάρει επιπλέον δόση εκείνη την ημέρα. Η επόμενη συνταγογραφημένη δόση πρέπει να ληφθεί στη συνήθη ώρα την επόμενη ημέρα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται συγκεκριμένη προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) (βλέπε παράγραφο 5.1).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ( $\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$ ) ενδέχεται να απαιτούν εντατικότερη προφύλαξη και παρακολούθηση για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης TLS κατά την έναρξη και κατά τη φάση τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παραπάνω «Πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου»). Το venetoclax πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$  και  $< 30 \text{ ml/min}$ ) μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης TLS (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$  και  $< 90 \text{ ml/min}$ ) (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία

τοξικότητας κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται μείωση της δόσης κατά τουλάχιστον 50% κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.2). Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του venetoclax σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Venclxto προορίζονται για από του στόματος χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα, με νερό, την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με ένα γεύμα ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος έλλειψης αποτελεσματικότητας (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα δισκία δεν πρέπει να μασώνται, να συνθλίβονται, ή να θραύονται πριν την κατάποση.

Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης, το venetoclax πρέπει να λαμβάνεται το πρωί για να διευκολύνεται η παρακολούθηση των εργαστηριακών εξετάσεων.

Τα προϊόντα γκρέιπφρουτ, τα νεράντζια και η αβερροΐα (καράμβολα ή starfruit) πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.5).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σε ασθενείς με ΧΛΛ, η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Σε όλους τους ασθενείς, η ταυτόχρονη χρήση σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort (βαλσαμόχορτο) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Σύνδρομο λύσης όγκου

Περιστατικά συνδρόμου λύσης όγκου, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση και νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτούσε αιμοδιύλιση, αναφέρθηκαν σε ασθενείς όταν έλαβαν θεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το venetoclax μπορεί να προκαλέσει ταχεία μείωση του όγκου, και ως εκ τούτου ενέχει κίνδυνο εμφάνισης TLS κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης. Μεταβολές στους ηλεκτρολύτες που συνάδουν με TLS, οι οποίες απαιτούν έγκαιρη αντιμετώπιση μπορεί να συμβούν 6 με 8 ώρες μετά την πρώτη δόση venetoclax, καθώς και σε κάθε αύξηση της δόσης. Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκε TLS, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων συμβάντων, μετά από μία εφάπαξ δόση 20 mg venetoclax. Οι πληροφορίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, συμπεριλαμβανομένων της αξιολόγησης κινδύνου, των μέτρων προφύλαξης, του προγράμματος τιτλοποίησης και τροποποίησης δόσης, της παρακολούθησης εργαστηριακών εξετάσεων και των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου θα πρέπει να ακολουθούνται για την πρόληψη και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS.

Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS ποικίλλει και βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συνοσηροτήτων (ιδιαίτερα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας), του φορτίου όγκου και της σπληνομεγαλίας στη ΧΛΛ.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για τον κίνδυνο και πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη προφύλαξη για TLS, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης και των αντι-υπερουριχαιμικών. Πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές εξετάσεις και οι διαταραχές να διορθώνονται άμεσα. Καθώς αυξάνει ο συνολικός κίνδυνος πρέπει να λαμβάνονται πιο εντατικά μέτρα (ενδοφλέβια ενυδάτωση, συχνή παρακολούθηση, νοσηλεία). Εάν απαιτείται, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση. Κατά την επανέναρξη του venetoclax, θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης δόσης (βλέπε Πίνακα 4 και Πίνακα 5). Οι οδηγίες για την «Πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου» πρέπει να ακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η ταυτόχρονη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A αυξάνει την έκθεση σε venetoclax και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης TLS κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3). Επιπλέον, οι αναστολείς της P-gr ή της BCRP μπορεί να αυξήσουν την έκθεση σε venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ουδετεροπενία και λοιμώξεις

Σε ασθενείς με ΧΛΛ, έχει αναφερθεί 3<sup>ου</sup> ή 4<sup>ου</sup> βαθμού ουδετεροπενία σε ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε μελέτες συνδυασμού με ριτουξιμάμπη ή ομπινουτουζουμάμπη και σε μελέτες μονοθεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς με ΟΜΛ, η ουδετεροπενία 3<sup>ου</sup> ή 4<sup>ου</sup> βαθμού είναι συχνή πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ο αριθμός των ουδετερόφιλων μπορεί να επιδεινωθεί με το venetoclax σε συνδυασμό με έναν υπομεθυλιωτικό παράγοντα. Η ουδετεροπενία μπορεί να επανεμφανιστεί σε επακόλουθους κύκλους θεραπείας.

Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να γίνεται πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Σε ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία συνιστάται προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας με θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Απαιτείται παρακολούθηση τυχόν σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης. Πιθανολογούμενες λοιμώξεις πρέπει να λαμβάνουν άμεση θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων αντιμικροβιακών, προσωρινής διακοπής ή μείωσης της δόσης και χρήσης αυξητικών παραγόντων (π.χ. G-CSF), όπως απαιτείται (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Ανοσοποίηση

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με venetoclax δεν έχει μελετηθεί. Τα εμβόλια ζώντων ιών δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έπειτα, μέχρι την ανάκαμψη των Β-λεμφοκυττάρων.

#### Επαγωγείς του CYP3A

Η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση σε venetoclax και, κατά συνέπεια, σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Η ταυτόχρονη χρήση venetoclax με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης όταν παίρνουν venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.6).

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το venetoclax μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A.

##### Παράγοντες που μπορεί να μεταβάλλουν τις συγκεντρώσεις του venetoclax στο πλάσμα

###### Αναστολείς του CYP3A

Η συγχορήγηση 400 mg κετοконаζόλης άπαξ ημερησίως, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, της P-gp και της BCRP, για 7 ημέρες σε 11 ασθενείς, αύξησε τη  $C_{max}$  του venetoclax κατά 2,3 φορές και την  $AUC_{\infty}$  κατά 6,4 φορές. Η συγχορήγηση 50 mg ριτοναβίρης άπαξ ημερησίως, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A και της P-gp, για 14 ημέρες σε 6 υγιή άτομα, αύξησε τη  $C_{max}$  του venetoclax κατά 2,4 φορές και την AUC κατά 7,9 φορές. Σε σύγκριση με 400 mg venetoclax που χορηγήθηκαν μόνα τους, η συγχορήγηση 300 mg ποζαконаζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A και της P-gp, με venetoclax 50 mg και 100 mg για 7 ημέρες σε 12 ασθενείς αύξησε την τιμή  $C_{max}$  του venetoclax σε 1,6 φορές και 1,9 φορές και την AUC σε 1,9 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση του venetoclax με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A προβλέπεται να προκαλέσει αύξηση της AUC του venetoclax κατά μέσο όρο 5,8 με 7,8 φορές.

Για ασθενείς που απαιτούν ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (π.χ., ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, ποσαконаζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη) ή με μέτριους αναστολείς του CYP3A (π.χ., σιπροφλοξασίνη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) η χορήγηση του venetoclax θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τον Πίνακα 7.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας και μπορεί να χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Η δόση venetoclax που χρησιμοποιούταν πριν από την έναρξη του αναστολέα του CYP3A πρέπει να συνεχίζεται 2 με 3 ημέρες μετά τη διακοπή του αναστολέα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Τα προϊόντα γκρέιφρουτ, τα νεράντζια, και η αβερροΐα (καράμβολα ή starfruit) πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax, καθώς περιέχουν αναστολείς του CYP3A.

###### Αναστολείς των P-gp και BCRP

Το venetoclax είναι ένα υπόστρωμα της P-gp και της BCRP. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 600 mg ριφαμπικίνης, ενός αναστολέα της P-gp, σε 11 υγιή άτομα αύξησε τη  $C_{max}$  του venetoclax κατά 106% και την AUC κατά 78%. Η ταυτόχρονη χρήση venetoclax με αναστολείς των P-gp και BCRP κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοδότησης της δόσης πρέπει να αποφεύγεται. Αν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας αναστολέας των P-gp και BCRP, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.4).

###### Επαγωγείς του CYP3A

Η συγχορήγηση 600 mg ριφαμπικίνης άπαξ ημερησίως, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, για 13 ημέρες σε 10 υγιή άτομα μείωσε τη  $C_{max}$  του venetoclax κατά 42% και την AUC κατά 71%. Η ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (π.χ., καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη) ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ., βοσεντάνη, εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκιλλίνη) πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης άλλων θεραπειών με μικρότερη επαγωγή του CYP3A. Η χρήση σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort (βαλσαμόχορτο) αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax, καθώς μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα (βλέπε παράγραφο 4.3).

###### Αζιθρομυκίνη

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε 12 υγιή άτομα, η συγχορήγηση 500 mg αζιθρομυκίνης την πρώτη ημέρα, ακολουθούμενη από 250 mg αζιθρομυκίνης άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες, μείωσε τη  $C_{max}$  του venetoclax κατά 25% και την AUC κατά 35%. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν συγχορηγείται για σύντομο χρονικό διάστημα αζιθρομυκίνη με venetoclax.

#### Παράγοντες που μειώνουν την έκκριση γαστρικού οξέος

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, παράγοντες που μειώνουν την έκκριση του γαστρικού οξέος (π.χ., αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές των υποδοχέων του H<sub>2</sub>, αντιόξινα) δεν επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του venetoclax.

#### Δεσμευτικοί παράγοντες χολικών οξέων

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση δεσμευτικών παραγόντων χολικών οξέων με venetoclax, καθώς αυτό μπορεί να μειώσει την απορρόφηση του venetoclax. Εάν ένας δεσμευτικός παράγοντας χολικών οξέων πρόκειται να συγχορηγηθεί με venetoclax, πρέπει να ακολουθηθεί η ΠΧΠ του δεσμευτικού παράγοντα χολικών οξέων για να μειωθεί ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης, και το venetoclax πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 4-6 ώρες μετά τον δεσμευτικό παράγοντα.

#### Παράγοντες των οποίων μπορεί να επηρεαστούν οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα από το venetoclax

##### Βαρφαρίνη

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε τρεις υγιείς εθελοντές, η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 400 mg venetoclax με 5 mg βαρφαρίνης οδήγησε σε 18% με 28% αύξηση της C<sub>max</sub> και της AUC της R-βαρφαρίνης και S-βαρφαρίνης. Επειδή το venetoclax δεν χορηγήθηκε σε σταθερή κατάσταση, σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη συνιστάται η στενή παρακολούθηση του INR (international normalized ratio).

##### Υποστρώματα της P-gp, της BCRP, και του OATP1B1

Το venetoclax είναι ένας αναστολέας της P-gp, της BCRP και του OATP1B1 *in vitro*. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου, η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg venetoclax με 0,5 mg διγοξίνης, ένα υπόστρωμα της P-gp, οδήγησε σε 35% αύξηση της C<sub>max</sub> και 9% αύξηση της AUC της διγοξίνης. Η συγχορήγηση υποστρωμάτων της P-gp ή της BCRP με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ., διγοξίνη, dabigatran, εβερόλιμους, σιρόλιμους) με το venetoclax πρέπει να αποφεύγεται.

Σε περίπτωση που πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα υπόστρωμα της P-gp ή της BCRP με στενό θεραπευτικό δείκτη, πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή. Για ένα από του στόματος χορηγούμενο, ευαίσθητο σε αναστολή εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, υπόστρωμα της P-gp ή της BCRP (π.χ., dabigatran etexilate), η χορήγησή του πρέπει να απέχει από τη χορήγηση του venetoclax όσο το δυνατόν περισσότερο ώστε να ελαχιστοποιηθεί μια πιθανή αλληλεπίδραση.

Εάν μια στατίνη (υπόστρωμα OATP) χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με venetoclax, συνιστάται στενή παρακολούθηση της τοξικότητας που σχετίζεται με τις στατίνες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ παίρνουν το Venclxyto και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης όταν παίρνουν το venetoclax και για 30 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό εάν το venetoclax μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών, και κατά συνέπεια, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού.

##### Κύηση

Με βάση μελέτες σε ζώα για την εμβρυϊκή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), το venetoclax μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες.

Δεν υπάρχουν επαρκή και επιβεβαιωμένα δεδομένα από τη χρήση του venetoclax σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το venetoclax δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το venetoclax ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Venclxyto.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους για την επίδραση του venetoclax στη γονιμότητα. Η ανδρική γονιμότητα μπορεί να μειωθεί από τη θεραπεία με το venetoclax, βάσει μελετών τοξικότητας σε όρχεις σκύλων σε ανάλογη κλινική έκθεση (βλέπε παράγραφο 5.3). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, η σύσταση για την αποθήκευση σπέρματος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ορισμένους άνδρες ασθενείς.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Venclxyto δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Από ορισμένους ασθενείς που έλαβαν venetoclax αναφέρθηκαν κόπωση και ζάλη και πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

##### Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Venclxyto βασίζεται σε δεδομένα 758 ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη ή ριτουξιμάμπη ή ως μονοθεραπεία σε κλινικές δοκιμές. Η ανάλυση της ασφάλειας περιλαμβάνει ασθενείς από δύο μελέτες φάσης 3 (CLL14 και MURANO), δύο μελέτες φάσης 2 (M13-982 και M14-032) και μία μελέτη φάσης 1 (M12-175). Η CLL14 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή στην οποία 212 ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ και συννοσηρότητες έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη. Η MURANO ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή στην οποία 194 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη. Στις μελέτες φάσης 2 και φάσης 1, 352 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ, συμπεριλαμβανομένων 212 ασθενών με έλλειψη 17p και 146 ασθενών που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων, υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) οποιουδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax στις μελέτες συνδυασμού με ομπινουτουζουμάμπη ή ριτουξιμάμπη ήταν ουδετεροπενία, διάρροια, και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Στις μελέτες μονοθεραπείας, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ουδετεροπενία/αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος, διάρροια, ναυτία, αναιμία, κόπωση και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη ή ριτουξιμάμπη ήταν πνευμονία, σηψαιμία, εμπύρετη ουδετεροπενία, και TLS. Στις μελέτες μονοθεραπείας οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) ήταν πνευμονία και εμπύρετη ουδετεροπενία.

## Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Venclyxto βασίζεται σε δεδομένα από 314 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές δοκιμές με venetoclax σε συνδυασμό με υπομεθυλιωτικό παράγοντα (αζακτιδίνη ή δεσιταβίνη) (VIALE-A φάσης 3 τυχαιοποιημένη και M14-358 φάσης 1 μη τυχαιοποιημένη).

Στη μελέτη VIALE-A, οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) οποιοδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με αζακτιδίνη ήταν θρομβοπενία, ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, ναυτία, διάρροια, έμετος, αναιμία, κόπωση, πνευμονία, υποκαλιαιμία και μειωμένη όρεξη.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 5\%$ ) σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με αζακτιδίνη ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία, πνευμονία, σηψαιμία και αιμορραγία.

Στη μελέτη M14-358, οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) οποιοδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με δεσιταβίνη ήταν θρομβοπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, ναυτία, αιμορραγία, πνευμονία, διάρροια, κόπωση, ζάλη/συγκοπή, έμετος, ουδετεροπενία, υπόταση, υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη, πονοκέφαλος, κοιλιακό άλγος και αναιμία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 5\%$ ) ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία, πνευμονία, βακτηριαίαια και σηψαιμία.

Το ποσοστό θνησιμότητας 30-ημερών στη μελέτη VIALE-A ήταν 7,4% (21/283) με το venetoclax σε συνδυασμό με αζακτιδίνη και 6,3% (9/144) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου με αζακτιδίνη.

Το ποσοστό θνησιμότητας 30-ημερών στη μελέτη M14-358 με το venetoclax σε συνδυασμό με δεσιταβίνη ήταν 6,5% (2/31).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

### Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Οι συχνότερες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Venclyxto σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη ή ριτουξιμάμπη ή ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΧΛΛ συνοψίζονται στον Πίνακα 8.



Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΧΛΛ που έλαβαν θεραπεία με venetoclax

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί <sup>a</sup>	Βαθμού≥3 <sup>a</sup>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	
	Συχνές	Σηψαιμία Ουρολοίμωξη	Σηψαιμία Πνευμονία Ουρολοίμωξη Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία Αναιμία Λεμφοπενία	Ουδετεροπενία Αναιμία
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία Λεμφοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπερκαλιαιμία Υπερφωσφαταιμία Υπασβεστιαίμια	
	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου Υπερουριχαιμία	Σύνδρομο λύσης όγκου Υπερκαλιαιμία Υπερφωσφαταιμία Υπασβεστιαίμια Υπερουριχαιμία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια Έμετος Ναυτία Δυσκοιλιότητα	
	Συχνές		Διάρροια Έμετος Ναυτία
	Όχι συχνές		Δυσκοιλιότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	
	Συχνές		Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	
	Όχι συχνές		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

<sup>a</sup> Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις δοκιμές (με βάση τις μελέτες CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 και M12-175).

Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Venclxto σε συνδυασμό με έναν υπομεθυλωτικό παράγοντα σε ασθενείς με ΟΜΛ συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με venetoclax

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί <sup>α</sup>	Βαθμού ≥ 3 <sup>α</sup>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία <sup>β</sup> Σηψαιμία <sup>β</sup> Ουρολοίμωξη	Πνευμονία <sup>β</sup> Σηψαιμία <sup>β</sup>
	Συχνές		Ουρολοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία <sup>β</sup> Εμπύρετη ουδετεροπενία Αναιμία <sup>β</sup> Θρομβοπενία <sup>β</sup>	Ουδετεροπενία <sup>β</sup> Εμπύρετη ουδετεροπενία Αναιμία <sup>β</sup> Θρομβοπενία <sup>β</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υποκαλιαιμία Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιαιμία
	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου	Μειωμένη όρεξη
	Όχι συχνές		Σύνδρομο λύσης όγκου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη/συγκοπή <sup>β</sup> Πονοκέφαλος	
	Συχνές		Ζάλη/συγκοπή <sup>β</sup>
	Όχι συχνές		Πονοκέφαλος
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση Αιμορραγία <sup>β</sup>	Αιμορραγία <sup>β</sup>
	Συχνές		Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Δύσπνοια	
	Συχνές		Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία Διάρροια Έμετος Στοματίτιδα Κοιλιακό άλγος	
	Συχνές		Ναυτία Διάρροια Έμετος
	Όχι συχνές		Στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Χολοκυστίτιδα/χολολιθίαση <sup>β</sup>	Χολοκυστίτιδα/χολολιθίαση <sup>β</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία	
	Όχι συχνές		Αρθραλγία
	Πολύ συχνές	Κόπωση Εξασθένιση	

<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Συχνές		Κόπωση Εξασθένιση
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	Πολύ συχνές	Μειωμένο βάρος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	
	Συχνές		Μειωμένο βάρος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος
<sup>α</sup> Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις δοκιμές (με βάση τις μελέτες VIALE-A και M14-358). <sup>β</sup> Περιλαμβάνει πολλαπλούς όρους ανεπιθύμητης αντίδρασης.			

#### Διακοπή και μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

16% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη ή ριτουξιμάμπη στις μελέτες CLL14 και MURANO, αντίστοιχα, διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις μελέτες μονοθεραπείας με venetoclax, 11% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μείωση της δοσολογίας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατεγράφη στο 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη στη μελέτη CLL14, στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη στη μελέτη MURANO και στο 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax στις μελέτες μονοθεραπείας.

Προσωρινή διακοπή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατεγράφη στο 74% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη στη μελέτη CLL14 και στο 71% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη στη μελέτη MURANO. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε στην προσωρινή διακοπή της δόσης του venetoclax ήταν η ουδετεροπενία (41% και 43% στις μελέτες CLL14 και MURANO, αντίστοιχα). Στις μελέτες μονοθεραπείας με venetoclax, προσωρινή διακοπή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατεγράφη στο 40% των ασθενών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της δόσης ήταν η ουδετεροπενία (5%).

##### Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Στη μελέτη VIALE-A, διακοπή του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο 24% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό venetoclax και αζακτιδίνης. Μειώσεις της δόσης του Venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκαν στο 2% των ασθενών. Διακοπές της δόσης του Venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκαν στο 72% των ασθενών. Μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν κάθαρση της λευχαιμίας από τον μυελό των οστών, το 53% υποβλήθηκε σε διακοπή της δόσης για ANC < 500/μικρολίτρο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης (> 10%) του venetoclax ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία, η ουδετεροπενία, η πνευμονία και η θρομβοπενία.

Στη μελέτη M14-358, διακοπή του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό venetoclax και δεσιταβίνης. Μειώσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκαν στο 6% των ασθενών. Διακοπές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκαν στο 65% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ( $\geq$  5%) του venetoclax ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία/αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος, πνευμονία, αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος και αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μειωμένος.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Σύνδρομο λύσης όγκου

Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι ένας σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος κατά την έναρξη της θεραπείας με venetoclax.

#### Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Στις αρχικές μελέτες Φάσης 1 καθορισμού της δόσης, οι οποίες είχαν μικρότερη (2 έως 3 εβδομάδες) φάση τιτλοποίησης και υψηλότερη αρχική δόση, η συχνότητα εμφάνισης TLS ήταν 13% (10/77, 5 εργαστηριακά TLS, 5 κλινικά TLS), συμπεριλαμβανομένων 2 περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση και 3 περιστατικών οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, εκ των οποίων 1 χρειάστηκε αιμοδιύλιση.

Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS μειώθηκε μετά την αναθεώρηση του δοσολογικού σχήματος και την τροποποίηση των μέτρων προφύλαξης και παρακολούθησης. Στις κλινικές μελέτες του venetoclax, οι ασθενείς με οποιοδήποτε μετρήσιμο λεμφαδένα  $\geq 10$  cm ή με ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$  και οποιοδήποτε μετρήσιμο λεμφαδένα  $\geq 5$  cm, νοσηλεύθηκαν με σκοπό την εντατικότερη ενυδάτωση και την παρακολούθηση για την πρώτη ημέρα χορήγησης 20 mg και 50 mg κατά τη φάση τιτλοποίησης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε 168 ασθενείς με ΧΛΛ που ξεκίνησαν με μία ημερήσια δόση 20 mg, η οποία αυξανόταν επί 5 εβδομάδες έως μία ημερήσια δόση 400 mg στις μελέτες M13-982 και M14-032, το ποσοστό των περιστατικών με TLS ήταν 2%. Όλα τα συμβάματα είχαν εργαστηριακά TLS (εργαστηριακές διαταραχές που πληρούσαν 2 ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια σε διάστημα 24 ωρών μεταξύ τους: κάλιο  $> 6$  mmol/l, ουρικό οξύ  $> 476$  μmol/l, ασβέστιο  $< 1,75$  mmol/l, ή φωσφόρο  $> 1,5$  mmol/l, ή είχαν αναφερθεί ως συμβάματα TLS) και εμφανίστηκαν σε ασθενείς που είχαν λεμφαδένα(ες)  $\geq 5$  cm ή ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Σε αυτούς τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε TLS με κλινικές συνέπειες, όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία ή αιφνίδιο θάνατο και/ή επιληπτικές κρίσεις. Όλοι οι ασθενείς είχαν CrCl  $\geq 50$  ml/min.

Στην ανοικτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (MURANO), η συχνότητα εμφάνισης του TLS ήταν 3% (6/194) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμπη. Μετά την ένταξη στη μελέτη 77/389 ασθενών, το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε για να ενσωματώσει τα ισχύοντα μέτρα προφύλαξης και παρακολούθησης του TLS που περιγράφονται στην Δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2). Όλα τα περιστατικά TLS εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax και ξεπεράστηκαν εντός δύο ημερών. Και οι έξι ασθενείς ολοκλήρωσαν την τιτλοποίηση της δόσης και έφθασαν στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg venetoclax. Δεν παρατηρήθηκε κλινικό TLS σε ασθενείς που ακολούθησαν το ισχύον πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 5 εβδομάδων και τα μέτρα προφύλαξης και παρακολούθησης του TLS (βλέπε παράγραφο 4.2). Τα ποσοστά εργαστηριακών διαταραχών βαθμού  $\geq 3$  που σχετίζονται με το TLS ήταν υπερκαλιαιμία 1%, υπερφωσφαταιμία 1% και υπερουριχαιμία 1%.

Στην ανοικτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (CLL14), η συχνότητα εμφάνισης του TLS ήταν 1,4% (3/212) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη. Και τα τρία συμβάματα TLS ξεπεράστηκαν και δεν οδήγησαν σε αποχώρηση από την μελέτη. Η χορήγηση της ομπινουτουζουμάμπης καθυστέρησε σε δύο περιστατικά ως αποτέλεσμα των συμβαμάτων του TLS.

Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκε TLS, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων συμβάντων, μετά από μία εφάπαξ δόση 20 mg venetoclax (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (VIALE-A) με το venetoclax σε συνδυασμό με αζακτιδίνη, η επίπτωση του TLS ήταν 1,1% (3/283, 1 κλινικό TLS). Στη μελέτη απαιτούνταν μείωση του αριθμού

των λευκών αιμοσφαιρίων σε  $<25 \times 10^9/l$  πριν από την έναρξη του venetoclax και ένα πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης επιπλέον των συνήθων μέτρων προφύλαξης και παρακολούθησης (βλέπε παράγραφο 4.2). Όλα τα συμβάματα TLS εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της δόσης.

Στη μελέτη M14-358, δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό εργαστηριακού ή κλινικού TLS με το venetoclax σε συνδυασμό με δεσιταβίνη.

#### Ουδετεροπενία και λοιμώξεις

Η ουδετεροπενία είναι ένας αναγνωρισμένος κίνδυνος της θεραπείας με Venclxyto.

#### Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Στη μελέτη CLL14, ουδετεροπενία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στο 58% των ασθενών στο σκέλος venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη. Στο 41% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη διεκόπη προσωρινά η δόση και στο 2% των ασθενών σταμάτησε το venetoclax λόγω ουδετεροπενίας. Ουδετεροπενία βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 25% των ασθενών και ουδετεροπενία βαθμού 4 στο 28% των ασθενών. Η διάμεσος διάρκεια της ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 ήταν 22 ημέρες (εύρος: 2 έως 363 ημέρες). Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 6% των ασθενών, λοιμώξεις βαθμού  $\geq 3$  στο 19% των ασθενών, και σοβαρές λοιμώξεις στο 19% των ασθενών. Θάνατοι λόγω λοίμωξης εμφανίστηκαν στο 1,9% των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στο 1,9% των ασθενών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Στη μελέτη MURANO, ουδετεροπενία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στο 61% των ασθενών στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη. Στο σαράντα τρία τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμπη διεκόπη προσωρινά το venetoclax και στο 3% των ασθενών σταμάτησε το venetoclax λόγω ουδετεροπενίας. Ουδετεροπενία βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 32% των ασθενών και ουδετεροπενία βαθμού 4 στο 26% των ασθενών. Η διάμεσος διάρκεια της ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 ήταν 8 ημέρες (εύρος: 1 έως 712 ημέρες). Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμπη στο 4% των ασθενών αναφέρθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία, στο 18% αναφέρθηκαν λοιμώξεις βαθμού  $\geq 3$  και στο 21% σοβαρές λοιμώξεις.

#### Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Στη μελέτη VIALE-A, ουδετεροπενία βαθμού  $\geq 3$  αναφέρθηκε στο 45% των ασθενών. Τα ακόλουθα αναφέρθηκαν επίσης στο σκέλος venetoclax + αζακιτιδίνη έναντι του σκέλους εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη, αντίστοιχα: εμπύρετη ουδετεροπενία 42% έναντι 19%, λοιμώξεις βαθμού  $\geq 3$  64% έναντι 51% και σοβαρές λοιμώξεις 57% έναντι 44%.

Στη μελέτη M14-358, ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 35% (όλοι οι βαθμοί) και στο 35% (3<sup>ου</sup> ή 4<sup>ου</sup> βαθμού) των ασθενών στο σκέλος venetoclax + δεσιταβίνη.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#)

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το venetoclax. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υπερδοσολογία πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα TLS (πυρετός, ρίγη, ναυτία, έμετος,

σύγχυση, δυσκολία στην αναπνοή, σπασμοί, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, σκουρόχρωμα ή θολά ούρα, ασυνήθιστη κόπωση, μυαλγία ή αρθραλγία, κοιλιακό άλγος και διάταση), μαζί με άλλες τοξικότητες (βλέπε παράγραφο 4.2). Βάσει του μεγάλου όγκου κατανομής και της εκτεταμένης σύνδεσης του venetoclax με τις πρωτεΐνες, η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να οδηγήσει σε σημαντική απομάκρυνση του venetoclax.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι αντineοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX52

#### Μηχανισμός δράσης

Το venetoclax είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας της B-cell lymphoma (BCL)-2, μιας αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης. Σε κύτταρα ΧΛΛ και ΟΜΛ έχει καταδειχθεί υπερέκφραση της BCL-2, η οποία βοηθά την επιβίωση των κυττάρων του όγκου και έχει συσχετιστεί με την αντίσταση στη χημειοθεραπεία. Το venetoclax προσδένεται απευθείας στη ΒΗ3-αύλακα δέσμευσης της BCL-2, εκτοπίζοντας αποπτωτικές πρωτεΐνες που περιέχουν το μοτίβο ΒΗ3, όπως η ΒΙΜ, ώστε να ξεκινήσει η διαπερατοποίηση της εξωτερικής μεμβράνης του μιτοχονδρίου (ΜΟΜΡ), η ενεργοποίηση των κασπασών και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος. Σε μη-κλινικές μελέτες, το venetoclax κατέδειξε κυτταροτοξική δραστηριότητα σε καρκινικά κύτταρα που υπερεκφράζουν τη ΒCL-2.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση πολλαπλών δόσεων venetoclax έως 1200 mg άπαξ ημερησίως στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε 176 ασθενείς σε μια ανοικτού σχεδιασμού μελέτη ενός σκέλους. Το venetoclax δεν είχε καμία επίδραση στο διάστημα QTc και δεν υπήρξε σχέση μεταξύ της έκθεσης σε venetoclax και της μεταβολής του διαστήματος QTc.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία*

*Το venetoclax σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη για τη θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία – μελέτη ΒΟ25323 (CLL14)*

Μια τυχαιοποιημένη (1:1), πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη έναντι του ομπινουτουζουμάμπη + χλωραμβουκίλη σε ασθενείς με ΧΛΛ που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία και με συννοσηρότητες (συνολική Κλίμακα Βαθμολογίας Συνολικής Νόσου – Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] βαθμός >6 ή κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] <70 ml/min). Οι ασθενείς της μελέτης αξιολογήθηκαν για τον κίνδυνο εμφάνισης TLS και έλαβαν τα ανάλογα μέτρα προφύλαξης πριν από τη χορήγηση της ομπινουτουζουμάμπης. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 100 mg ομπινουτουζουμάμπης την Ημέρα 1 του Κύκλου 1, ακολουθούμενη από 900 mg τα οποία μπορούσαν να χορηγηθούν την Ημέρα 1 ή την Ημέρα 2, στη συνέχεια δόσεις των 1000 mg τις Ημέρες 8 και 15 του Κύκλου 1, και την Ημέρα 1 κάθε επακόλουθου κύκλου, για ένα σύνολο 6 κύκλων. Την Ημέρα 22 του Κύκλου 1, οι ασθενείς στο σκέλος του venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη ξεκίνησαν το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax, διάρκειας 5 εβδομάδων, συνεχιζόμενο μέχρι την Ημέρα 28 του Κύκλου 2. Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος τιτλοποίησης της δόσης, οι ασθενείς συνέχισαν με venetoclax 400 mg μία φορά ημερησίως από την Ημέρα 1 του Κύκλου 3 έως την τελευταία ημέρα του Κύκλου 12. Κάθε κύκλος ήταν 28 ημερών. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος ομπινουτουζουμάμπη + χλωραμβουκίλη έλαβαν 0,5 mg/kg από του στόματος χλωραμβουκίλη την Ημέρα 1 και Ημέρα 15 των Κύκλων 1-12. Η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για την εξέλιξη της νόσου και τη συνολική επιβίωση.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών της μελέτης. Η διάμεσος ηλικία ήταν 72 έτη (εύρος: 41 έως 89 έτη), 89% ήταν λευκοί, και 67% ήταν άνδρες. Το 36% και το 43% είχαν νόσο σταδίου Β και C κατά Binet, αντίστοιχα. Ο διάμεσος βαθμός CIRS ήταν 8,0 (εύρος: 0 έως 28) και το 58% των ασθενών είχε κάθαρση κρεατινίνης CrCl <70 ml/min. Έλλειψη 17p ανιχνεύθηκε στο 8% των ασθενών, μεταλλάξεις στο TP53 στο 10%, έλλειψη 11q στο 19%, και μη μεταλλαγμένη IgVH στο 57%. Η διάμεση παρακολούθηση κατά την αρχική ανάλυση ήταν 28 μήνες (εύρος: 0 έως 36 μήνες).

Κατά την έναρξη, ο διάμεσος αριθμός των λεμφοκυττάρων ήταν  $55 \times 10^9$  κύτταρα/l και στα δύο σκέλη της μελέτης. Την Ημέρα 15 του Κύκλου 1, ο διάμεσος αριθμός είχε μειωθεί στα  $1,03 \times 10^9$  κύτταρα/l (εύρος: 0,2 έως  $43,4 \times 10^9$  κύτταρα/l) στο σκέλος ομπινουτουζουμάμπη + χλωραμβουκίλη και  $1,27 \times 10^9$  κύτταρα/l (εύρος: 0,2 έως  $83,7 \times 10^9$  κύτταρα/l) στο σκέλος venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) αξιολογήθηκε από τους ερευνητές και από την Επιτροπή Ανεξάρτητης Ανασκόπησης (IRC) χρησιμοποιώντας τις επικαιροποιημένες από την ομάδα εργασίας του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI-WG) κατευθυντήριες γραμμές (2008) του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (IWCLL).

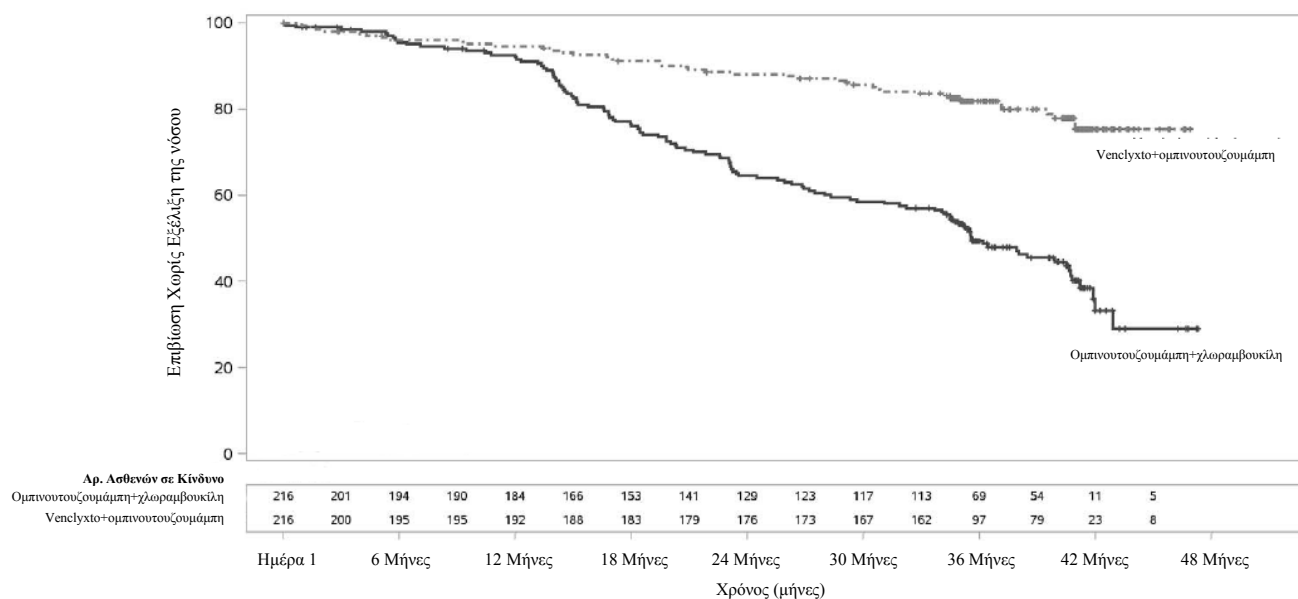
Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές για την PFS στην αρχική ανάλυση (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 17 Αυγούστου 2018) παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ στη CLL14 (αρχική ανάλυση)

	Venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη (N = 216)	Ομπινουτουζουμάμπη + χλωραμβουκίλη (N = 216)
Αριθμός συμβαμάτων (%)	30 (14)	77 (36)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	NR	NR
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,35 (0,23, 0,53)	
Τιμή p <sup>a</sup>	<0,0001	
PFS 12-μηνιαία εκτίμηση, % (95% CI)	95 (91,5, 97,7)	92 (88,4, 95,8)
PFS 24-μηνιαία εκτίμηση, % (95% CI)	88 (83,7, 92,6)	64 (57,4, 70,8)
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NR = δεν επιτεύχθηκε		
<sup>a</sup> Στρωματοποιημένη Τιμή-p.		

Σε μια επικαιροποιημένη ανάλυση αποτελεσματικότητας (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 23 Αυγούστου 2019 και διάμεση παρακολούθηση 40 μηνών), η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη και στο σκέλος ομπινουτουζουμάμπη + χλωραμβουκίλη ήταν 35,6 μήνες [95% CI: 33,7, 40,7] με HR 0,31 [95% CI: 0,22, 0,44]. Η 36-μηνιαία εκτίμηση PFS στο σκέλος venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη ήταν 82% [95% CI: 76,5, 87,3] και στο σκέλος ομπινουτουζουμάμπη + χλωραμβουκίλη ήταν 50% [95% CI: 42,4, 56,6]. Οι επικαιροποιημένες καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS φαίνονται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή (πληθυσμός ITT) στη CLL14 για παρακολούθηση 40 μηνών



Πίνακας 11: Πρόσθετα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη CLL14 (αρχική ανάλυση)

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + ομινουτουζουμάμπη (N = 216)	Ομινουτουζουμάμπη + χλωραμβουκίλη (N = 216)
<b>PFS εκτίμηση της IRC</b>		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	29 (13)	79 (37)
Διάμεση τιμή, μήνες	NR	NR
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,33 (0,22, 0,51)	
Τιμή p <sup>a</sup>	<0,0001	
PFS 12-μηνιαία εκτίμηση, % (95% CI)	95 (91,5, 97,7)	91 (87,3, 95,1)
PFS 24-μηνιαία εκτίμηση, % (95% CI)	89 (84,2, 93)	64 (57, 70,4)
<b>Ποσοστά ανταπόκρισης</b>		
ORR <sup>b</sup> , % (95% CI)	85 (79,2, 89,2)	71 (64,8, 77,2)
CR+CRi <sup>b</sup> , (%)	50	23
<b>MRD αρνητικό ποσοστό<sup>c</sup> στο τέλος της θεραπείας</b>		
Περιφερικό αίμα, % (95% CI)	76 (69,2, 81,1)	35 (28,8, 42,0)
Τιμή p	<0,0001	
Μυελός των οστών <sup>d</sup> , % (95% CI)	57 (50,1, 63,6)	17 (12,4, 22,8)
Τιμή p	<0,0001	
CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού, IRC = ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης, MRD = ελάχιστη υπολειμματική νόσος, NR = δεν επιτεύχθηκε, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (CR + CRi + PR).		
<sup>a</sup> Στρωματοποιημένη Τιμή-p.		
<sup>b</sup> Τιμές-P βάσει της δοκιμασίας Cochran-Mantel-Haenszel, p=0,0007 για ORR, p<0,0001 για CR+CRi.		
<sup>c</sup> Η ελάχιστη υπολειμματική νόσος αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας αλληλοειδικό ολιγονουκλεοτιδικό υβριδισμό αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (ASO-PCR). Το καταλυτικό σημείο για αρνητικό αποτέλεσμα ήταν <1 κύτταρο XLL ανά 10 <sup>4</sup> λευκοκύτταρα.		
<sup>d</sup> Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, η MRD στο μυελό των οστών θα εκτιμούνταν μόνο στους ασθενείς που θα ανταποκρίνονταν (CR/CRi και PR).		



Το όφελος της PFS με τη θεραπεία venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη έναντι της θεραπείας με ομπινουτουζουμάμπη + χλωραμβουκίλη παρατηρήθηκε σε όλες τις ακόλουθες υποομάδες: φύλο, ηλικία, στάδιο κατά Binet κατά την επιλογή, εκτιμώμενη CtCL, έλλειψη (17p)/μετάλλαξη στο TP53, κατάσταση μετάλλαξης στο γονίδιο IgVH.

*Το Venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη για τη θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ που έλαβαν τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία - μελέτη GO28667 (MURANO)*

Μια τυχαιοποιημένη (1:1), πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του venetoclax + ριτουξιμάμπη έναντι του BR σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ. Οι ασθενείς στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του Venclaxto διάρκειας 5 εβδομάδων και στη συνέχεια έλαβαν 400 mg μία φορά ημερησίως για 24 μήνες από τον Κύκλο 1 Ημέρα 1 της χορήγησης της ριτουξιμάμπης απουσία εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ριτουξιμάμπη ξεκίνησε μετά από το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 5 εβδομάδων με 375 mg / m<sup>2</sup> για τον Κύκλο 1 και με 500 mg / m<sup>2</sup> για τους Κύκλους 2-6. Κάθε κύκλος είχε διάρκεια 28 ημέρες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε BR έλαβαν μεπενδαμουστίνη 70 mg / m<sup>2</sup> τις Ημέρες 1 και 2 για 6 κύκλους και ριτουξιμάμπη όπως περιγράφεται παραπάνω.

Η διάμεσος ηλικία ήταν 65 έτη (εύρος: 22 έως 85), 74% ήταν άνδρες και 97% ήταν λευκοί. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 6,7 έτη (εύρος: 0,3 έως 29,5). Οι διάμεσες προγενέστερες γραμμές θεραπείας ήταν 1 (εύρος: 1 έως 5) και περιελάμβαναν παράγοντες αλκυλίωσης (94%), αντι-CD20 αντισώματα (77%), αναστολείς του μονοπατιού του υποδοχέα των B-λεμφοκυττάρων (2%) και προηγούμενες θεραπείες με ανάλογα πουργίνης (81%, συμπεριλαμβανομένου 55% FCR). Κατά την έναρξη, το 47% των ασθενών είχε έναν ή περισσότερους αδένες ≥5 cm και το 68% είχε ALC ≥25 x 10<sup>9</sup>/l. Έλλειψη 17p ανιχνεύθηκε στο 27% των ασθενών, μετάλλαξη στο TP53 στο 26%, έλλειψη 11q στο 37% και μη μεταλλαγμένο γονίδιο IgVH στο 68%. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για την αρχική ανάλυση ήταν 23,8 μήνες (εύρος: 0,0 έως 37,4 μήνες).

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) αξιολογήθηκε από τους ερευνητές χρησιμοποιώντας τις επικαιροποιημένες από την ομάδα εργασίας του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI-WG) κατευθυντήριες γραμμές (2008) του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (IWCLL).

Κατά τη χρονική στιγμή της αρχικής ανάλυσης (καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων 8 Μαΐου 2017), 16% (32/194) των ασθενών στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη παρουσίασαν ένα συμβάν PFS, σε σύγκριση με 58% (114/195) στο σκέλος μεπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη (αναλογία κινδύνου: 0,17 [95% CI: 0,11, 0,25], P<0,0001, στρωματοποιημένος έλεγχος λογαριθμικής ταξινόμησης [log-rank]). Στα συμβάντα PFS περιλαμβάνονταν 21 συμβάντα εξέλιξης της νόσου και 11 θάνατοι στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη και 98 συμβάντα εξέλιξης της νόσου και 16 θάνατοι στο σκέλος μεπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη και ήταν 17,0 μήνες [95% CI: 15,5, 21,6] στο σκέλος μεπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη.

Η 12-μηνιαία και η 24-μηνιαία εκτίμηση PFS ήταν 93% [95% CI: 89,1, 96,4] και 85% [95% CI: 79,1, 90,6] στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη και 73% [95% CI: 65,9, 79,1] και 36% [95% CI: 28,5, 44,0] στο σκέλος μεπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη, αντίστοιχα.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην αρχική ανάλυση αξιολογήθηκαν επίσης από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRC), η οποία κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση κατά 81% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμπη (αναλογία κινδύνου: 0,19 [95% CI: 0,13, 0,28], p <0,0001).

Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμπη ήταν 93% [95% CI: 88,8, 96,4], με ποσοστό CR + CRi 27%, ποσοστό nPR 3% και ποσοστό PR 63%. Το ORR για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη ήταν 68% [95% CI: 60,6, 74,2], με ποσοστό CR + CRi 8%, ποσοστό nPR 6% και ποσοστό PR 53%. Η διάμεση DOR δεν επετεύχθη με διάμεση παρακολούθηση περίπου

23,8 μηνών. Το ORR κατά την εκτίμηση της IRC για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμπη ήταν 92% [95% CI: 87,6, 95,6], με ποσοστό CR + CRi 8%, ποσοστό nPR 2% και ποσοστό PR 82%. Το ORR κατά την εκτίμηση της IRC για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη ήταν 72% [95% CI: 65,5, 78,5], με ποσοστό CR + CRi 4%, ποσοστό nPR 1% και ποσοστό PR 68%. Η ασυμφωνία στα ποσοστά CR μεταξύ της εκτίμησης της IRC και του ερευνητή οφείλεται στην ερμηνεία της υπολειμματικής αδενοπάθειας από σαρώσεις CT. Δεκαοκτώ ασθενείς στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη και 3 ασθενείς στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη είχαν αρνητικό μυελό των οστών και λεμφαδένες <2 cm.

Η ελάχιστη υπολειμματική νόσος (MRD) στο τέλος της συνδυαστικής θεραπείας αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας αλληλοειδικό ολιγονουκλεοτιδικό υβριδισμό αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (ASO-PCR) και/ή κυτταρομετρία ροής. Η εξάλειψη της MRD ορίστηκε ως κάτω από ένα κύτταρο ΧΛΛ ανά  $10^4$  λευκά αιμοσφαίρια. Τα ποσοστά αρνητικής MRD στο περιφερικό αίμα ήταν 62% (95% CI: 55,2, 69,2) στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη σε σύγκριση με 13% (95% CI: 8,9, 18,9) στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη. Από αυτούς με διαθέσιμα αποτελέσματα MRD στο περιφερικό αίμα, το 72% (121/167) στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη και το 20% (26/128) στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη διαπιστώθηκε ότι έχουν αρνητική MRD. Τα ποσοστά αρνητικής MRD στον μυελό των οστών ήταν 16% (95% CI: 10,7, 21,3) στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη και 1% (95% CI: 0,1, 3,7) στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη. Από αυτούς με διαθέσιμα αποτελέσματα MRD στον μυελό των οστών, το 77% (30/39) στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη και το 7% (2/30) στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη διαπιστώθηκε ότι είχαν αρνητική MRD.

Η διάμεση OS δεν επετεύχθη σε κανένα σκέλος θεραπείας. Προέκυψε θάνατος σε ποσοστό 8% (15/194) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμπη και 14% (27/195) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη (αναλογία κινδύνου: 0,48 [95% CI: 0,25, 0,90]).

Έως την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων, το 12% (23/194) των ασθενών στο σκέλος θεραπείας venetoclax + ριτουξιμάμπη και το 43% (83/195) των ασθενών στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη είχαν ξεκινήσει μια νέα θεραπεία κατά της λευχαιμίας ή είχαν αποβιώσει (στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου: 0,19 [95% CI: 0,12, 0,31]). Ο διάμεσος χρόνος έως τη νέα θεραπεία κατά της λευχαιμίας ή τον θάνατο δεν επετεύχθη στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη και ήταν 26,4 μήνες στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη.

#### *Παρακολούθηση 59 μηνών*

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε μετά από διάμεση παρακολούθηση 59 μηνών (καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων 8 Μαΐου 2020). Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας για την παρακολούθηση 59 μηνών της MURANO παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

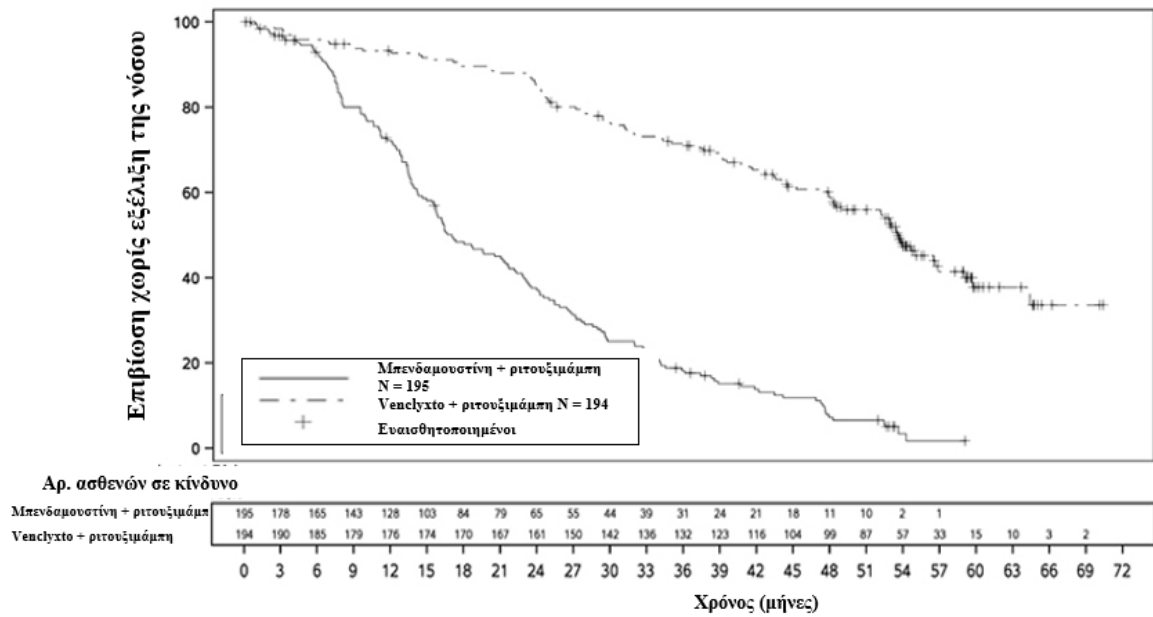
Πίνακας 12: Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την εκτίμηση του ερευνητή στη MURANO (59-μηνη παρακολούθηση)

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + ριτουξιμάμπη N = 194	Μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη N = 195
<b>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου</b>		
Αριθμός συμβαμάτων (%) <sup>a</sup>	101 (52)	167 (86)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	54 (48,4, 57,0)	17 (15,5, 21,7)
Αναλογία κινδύνου, στρωματοποιημένη (95% CI)	0,19 (0,15, 0,26)	
<b>Συνολική επιβίωση</b>		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	32 (17)	64 (33)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,40 (0,26, 0,62)	
60-μηνη εκτίμηση, % (95% CI)	82 (76,4, 87,8)	62 (54,8, 69,6)
<b>Χρόνος μέχρι την επόμενη θεραπεία για τη λευχαιμία</b>		
Αριθμός συμβαμάτων (%) <sup>b</sup>	89 (46)	149 (76)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	58 (55,1, NE)	24 (20,7, 29,5)
Αναλογία κινδύνου, στρωματοποιημένη (95% CI)	0,26 (0,20, 0,35)	
<b>Αρνητική MRD<sup>c</sup></b>		
Περιφερικό αίμα στο τέλος της θεραπείας, n (%) <sup>d</sup>	83 (64)	NA <sup>f</sup>
3-ετής εκτίμηση PFS από το τέλος της θεραπείας, % (95% CI) <sup>e</sup>	61 (47,3, 75,2)	NA <sup>f</sup>
3-ετής εκτίμηση OS από το τέλος της θεραπείας, % (95% CI) <sup>e</sup>	95 (90,0, 100,0)	NA <sup>f</sup>
CI= διάστημα εμπιστοσύνης, MRD = ελάχιστη υπολειμματική νόσος, NE = μη αξιολογήσιμο, OS= συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, NA = δεν εφαρμόζεται.		
<sup>a</sup> 87 και 14 συμβάντα στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη οφείλονταν σε εξέλιξη της νόσου και θάνατο, σε σύγκριση με 148 και 19 συμβάντα στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη, αντίστοιχα.		
<sup>b</sup> 68 και 21 συμβάντα στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη οφείλονταν σε ασθενείς που ξεκίνησαν μια νέα θεραπεία κατά της λευχαιμίας και θάνατο, σε σύγκριση με 123 και 26 συμβάντα στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη, αντίστοιχα.		
<sup>c</sup> Η ελάχιστη υπολειμματική νόσος αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας αλληλοειδικό ολιγονουκλεοτιδικό υβριδισμό αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (ASO-PCR) και/ή κυτταρομετρία ροής. Το καταλυτικό σημείο για αρνητικό αποτέλεσμα ήταν ένα κύτταρο ΧΛΛ ανά 10 <sup>4</sup> λευκοκύτταρα.		
<sup>d</sup> Σε ασθενείς που ολοκλήρωσαν θεραπεία με venetoclax χωρίς εξέλιξη (130 ασθενείς).		
<sup>e</sup> Σε ασθενείς που ολοκλήρωσαν θεραπεία με venetoclax χωρίς εξέλιξη και είχαν αρνητική MRD (83 ασθενείς).		
<sup>f</sup> Δεν υπάρχει αντιστοιχία με την επίσκεψη τέλους της θεραπείας στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη.		

Στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη, συνολικά, 130 ασθενείς ολοκλήρωσαν 2 έτη θεραπείας με venetoclax χωρίς εξέλιξη νόσου. Για τους ασθενείς αυτούς, η 3-ετής εκτίμηση PFS ήταν 51% [95 % CI: 40,2, 61,9].

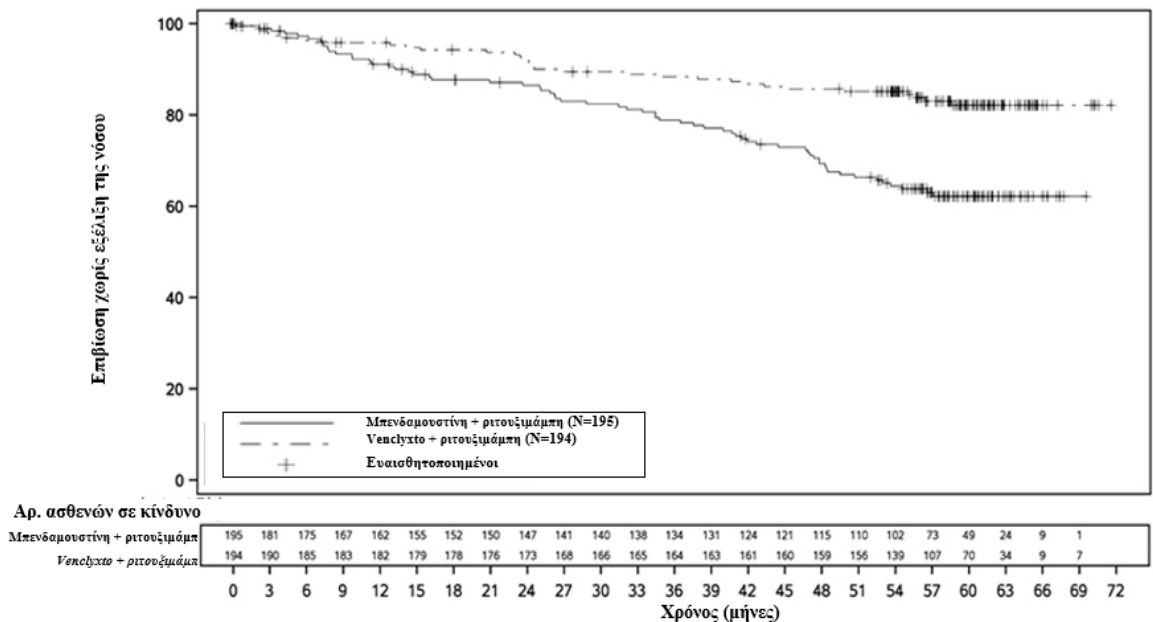
Η καμπύλη Kaplan-Meier της PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) στη MURANO (καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων 8 Μαΐου 2020) με παρακολούθηση 59 μηνών



Η καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) στη MURANO (καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων 8 Μαΐου 2020) με παρακολούθηση 59 μηνών



#### Αποτελέσματα αναλύσεων υποομάδων

Το παρατηρούμενο όφελος στην PFS από τη χρήση του σχήματος venetoclax + ριτουξιμάμπη συγκριτικά με το σχήμα μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες ασθενών που αξιολογήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υψηλού κινδύνου με έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53 και/ή μη μετάλλαξη του γονιδίου IgVH (Εικόνα 4).

Εικόνα 4: Διάγραμμα Forest plot της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή σε υποομάδες από τη MURANO (καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων 8 Μαΐου 2020) με παρακολούθηση 59 μηνών

Υποομάδες	Μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη (N=195)			Venetoclax + ριτουξιμάμπη (N=194)			95% Wald CI	Venetoclax + ριτουξιμάμπη Υπεροχή	Μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη Υπεροχή
	Σύνολο n	Διάμεση Τιμή (Μήνες)	N	Διάμεση Τιμή (Μήνες)	Αναλογία κινδύνου				
Σύνολο ασθενών	389	195	17.0	194	53.6	0.21	(0.16, 0.27)		
Έλλειψη χρωμοσώματος 17p (κεντρική)									
Φυσιολογικό	250	123	21.6	127	55.1	0.19	(0.13, 0.27)		
Μη φυσιολογικό	92	46	14.6	46	47.9	0.27	(0.16, 0.45)		
Μετάλλαξη p53 ή/και έλλειψη χρωμοσώματος 17p (κεντρική)									
Μη μεταλλαγμένο	201	95	22.9	106	56.6	0.18	(0.12, 0.26)		
Μεταλλαγμένο	147	75	14.2	72	45.3	0.26	(0.17, 0.38)		
Ηλικιακή κατηγορία 65 (έτη)									
<65	186	89	15.4	97	49.0	0.20	(0.14, 0.29)		
>=65	203	106	21.7	97	57.0	0.20	(0.14, 0.30)		
Ηλικιακή κατηγορία 75 (έτη)									
<75	336	171	16.4	165	53.5	0.21	(0.16, 0.28)		
>=75	53	24	20.0	29	64.5	0.24	(0.12, 0.51)		
Αριθμός Προηγούμενων Θεραπειών									
1	228	117	16.4	111	54.0	0.18	(0.13, 0.26)		
> 1	161	78	18.6	83	53.1	0.25	(0.17, 0.38)		
Φορτίο νόσου (Λεμφοξίδια με τη μεγαλύτερη διάμετρο)									
< 5 cm	197	97	16.6	100	53.8	0.21	(0.14, 0.30)		
>= 5 cm	172	88	15.8	84	48.4	0.19	(0.13, 0.29)		
Αρχική κατάσταση μετάλλαξης IgVH									
Μεταλλαγμένο	104	51	24.2	53	NE	0.14	(0.07, 0.26)		
Μη μεταλλαγμένο	246	123	15.7	123	52.2	0.19	(0.13, 0.26)		
Ανθεκτικότητα έναντι Υποτροπής στην πιο πρόσφατη προηγούμενη θεραπεία									
Ανθεκτικότητα	59	29	13.6	30	31.9	0.34	(0.17, 0.66)		
Υποτροπή	330	166	18.6	164	53.8	0.19	(0.14, 0.25)		

Η έλλειψη 17p καθορίστηκε με βάση τα αποτελέσματα κεντρικών εργαστηριακών δοκιμών.

Η μη στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου φαίνεται στον άξονα X με λογαριθμική κλίμακα.

NE = μη αξιολογήσιμο.

#### Το Venetoclax ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ με έλλειψη 17p ή μετάλλαξη στο TP53 – μελέτη M13-982

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του venetoclax αξιολογήθηκαν, σε 107 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ με έλλειψη 17p, σε μια ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους (M13-982). Οι ασθενείς ακολούθησαν ένα πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 4 έως 5 εβδομάδων, ξεκινώντας με 20 mg και αυξάνοντας σε 50 mg, 100 mg, 200 mg και, τέλος, 400 mg άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν 400 mg venetoclax άπαξ ημερησίως μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η διάμεσος ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος: 37 με 85 έτη). Το 65% ήταν άνδρες και το 97% ήταν λευκοί. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 6,8 έτη (εύρος: 0,1 με 32 έτη, N=106). Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων αντι-ΧΛΛ θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 με 10 θεραπείες), 49,5% με προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδικό ανάλογο, 38% με προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάμπη και 94% με προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα (συμπεριλαμβανομένου 33% με προηγούμενη θεραπεία με μπενδαμουστίνη). Κατά την έναρξη, το 53% των ασθενών είχαν έναν ή περισσότερους αδένες  $\geq 5$  cm, και το 51% είχε ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Από τους ασθενείς, το 37% (34/91) ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με fludarabine, το 81% (30/37) είχε μη μεταλλαγμένο το γονίδιο IgVH, και το 72% (60/83) είχε μετάλλαξη στο TP53. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία κατά το χρόνο της αξιολόγησης ήταν 12 μήνες (εύρος: 0 με 22 μήνες).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), όπως εκτιμήθηκε από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRC) χρησιμοποιώντας τις επικαιροποιημένες από το NCI-WG κατευθυντήριες οδηγίες (2008) του IWCLL. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται για 107 ασθενείς με δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 30 Απριλίου 2015. Επιπλέον, 51 ασθενείς εντάχθηκαν στην κοορτή επέκτασης για την αξιολόγηση της ασφάλειας. Η αξιολογούμενη από τον ερευνητή αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται για 158 ασθενείς με

μεταγενέστερα δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 10 Ιουνίου 2016. Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας των 158 ασθενών ήταν 17 μήνες (εύρος: 0 έως 34 μήνες).

Πίνακας 13: Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ με έλλειψη 17p (μελέτη M13-982)

Καταληκτικό σημείο	Εκτίμηση της IRC (N=107) <sup>a</sup>	Εκτίμηση του ερευνητή (N=158) <sup>b</sup>
Δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας	30 Απριλίου 2015	10 Ιουνίου 2016
ORR, % (95% CI)	79 (70,5, 86,6)	77 (69,9, 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, μήνες, διάμεσος (95% CI)	NR	27,5 (26,5, NR)
PFS, % (95% CI)		
12-μηνιαία εκτίμηση	72 (61,8, 79,8)	77 (69,1, 82,6)
24-μηνιαία εκτίμηση	NA	52 (43, 61)
PFS, μήνες, διάμεσος (95% CI)	NR	27,2 (21,9, NR)
TTR, μήνες, διάμεσος (εύρος)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)

<sup>a</sup> Ένας ασθενής δεν είχε έλλειψη 17p.

<sup>b</sup> Περιλαμβάνει 51 επιπλέον ασθενείς από την κοορτή επέκτασης για την αξιολόγηση της ασφάλειας.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού, DOR = διάρκεια της ανταπόκρισης, IRC = Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, nPR = μερική ύφεση με μυελικά λεμφοζίδια, NA = μη διαθέσιμα, NR = δεν επιτεύχθηκε, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη, PR = μερική ύφεση, TTR = χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση.

Η ελάχιστη υπολειμματική νόσος (MRD) αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής σε 93 από τους 158 ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ύφεση (CR), πλήρη ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού (CRi) ή μερική ύφεση (PR) με περιορισμένη υπολειμματική νόσο μετά τη θεραπεία με venetoclax. Η εξάλειψη της MRD ορίστηκε ως ένα αποτέλεσμα κάτω του 0,0001 (< 1 κύτταρα ΧΛΛ ανά 10<sup>4</sup> λευκά αιμοσφαίρια στο δείγμα). Είκοσι επτά τοις εκατό (42/158) των ασθενών δεν είχαν MRD στο περιφερικό αίμα, συμπεριλαμβανομένων 16 ασθενών που επίσης δεν είχαν MRD στο μυελό των οστών.

*Το Venetoclax ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ που έχουν αποτύχει σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων – μελέτη M14-032*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του venetoclax αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με ΧΛΛ που είχαν λάβει και είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ib Brutinib ή idelalisib, σε μια ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης 2 (M14-032). Οι ασθενείς έλαβαν venetoclax μέσω ενός συνιστώμενου προγράμματος τιτλοποίησης της δόσης. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν 400 mg venetoclax άπαξ ημερησίως μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων (26 Ιουλίου 2017), 127 ασθενείς είχαν ενταχθεί και λάβει θεραπεία με venetoclax. Από αυτούς, 91 ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ib Brutinib (Σκέλος Α) και 36 είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με idelalisib (Σκέλος Β). Η διάμεσος ηλικία ήταν 66 έτη (εύρος: 28 με 85 έτη), το 70% ήταν άνδρες και το 92% ήταν λευκοί. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 8,3 έτη (εύρος: 0,3 με 18,5 έτη, N=96). Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες ήταν η έλλειψη 11q (34%, 43/127), η έλλειψη 17p (40%, 50/126), η μετάλλαξη TP53

(38%, 26/68) και η μη μετάλλαξη του γονιδίου *IgVH* (78%, 72/92). Κατά την έναρξη, το 41% των ασθενών είχαν έναν ή περισσότερους αδένες  $\geq 5$  cm και το 31% είχε ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων ογκολογικών θεραπειών ήταν 4 (εύρος: 1 με 15) στους ασθενείς που είχαν λάβει ibrutinib και 3 (εύρος: 1 με 11) στους ασθενείς που είχαν λάβει idelalisib. Συνολικά, το 65% των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδικό ανάλογο, το 86% με ριτουξιμάμπη, το 39% με άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, και το 72% με αλκυλιωτικό παράγοντα (συμπεριλαμβανομένου 41% με μπενδαμουστίνη). Κατά το χρόνο αξιολόγησης, ο διάμεσος χρόνος θεραπείας με venetoclax ήταν 14,3 μήνες (εύρος: 0,1 με 31,4 μήνες).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τις επικαιροποιημένες NCI-WG κατευθυντήριες οδηγίες του IWCLL. Η ανταπόκριση αξιολογήθηκε στις 8 εβδομάδες, στις 24 εβδομάδες, και, στη συνέχεια, κάθε 12 εβδομάδες.

Πίνακας 14: Αποτελεσματικότητα σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού του υποδοχέα των B-λεμφοκυττάρων (μελέτη M14-032)

	Σκέλος A (αποτυχίες με ibrutinib) (N=91)	Σκέλος B (αποτυχίες με idelalisib) (N=36)	Σύνολο (N=127)
ORR, % (95% CI)	65 (54,1, 74,6)	67 (49,0, 81,4)	65 (56,4, 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI)			
12-μηνιαία εκτίμηση	75 (64,7, 83,2)	80 (63,1, 90,1)	77 (68,1, 83,4)
24-μηνιαία εκτίμηση	51 (36,3, 63,9)	61 (39,6, 77,4)	54 (41,8, 64,6)
PFS, μήνες, διάμεση τιμή (95% CI)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95% CI)			
12-μηνιαία εκτίμηση	91 (82,8, 95,4)	94,2 (78,6, 98,5)	92 (85,6, 95,6)
TTR, μήνες, διάμεση τιμή (εύρος)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Έλλειψη 17p και/ή μετάλλαξη στο <i>TP53</i>			
ORR, % (95% CI)			
Ναι	(n=28) 61 (45,4, 74,9)	(n=7) 58 (27,7, 84,8)	(n=35) 60 (46,6, 73,0)
Όχι	(n=31) 69 (53,4, 81,8)	(n=17) 71 (48,9, 87,4)	(n=48) 70 (57,3, 80,1)
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού, nPR = μερική ύφεση με μυελικά λεμφοζύδια, NR = δεν επιτεύχθηκε, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη, PR = μερική ύφεση, TTR = χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση.			

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν περαιτέρω από μια IRC επιδεικνύοντας ένα συνδυασμένο ORR της τάξης του 70% (Σκέλος A: 70%, Σκέλος B: 69%). Ένας ασθενής (αποτυχία σε ibrutinib) πέτυχε πλήρη ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού. Το ORR για ασθενείς με έλλειψη 17p και/ή μετάλλαξη στο *TP53* ήταν 72% (33/46) (95% CI: 56,5, 84,0) στο Σκέλος A και 67% (8/12) (95% CI: 34,9, 90,1) στο Σκέλος B. Για ασθενείς χωρίς έλλειψη 17p και/ή μετάλλαξη στο *TP53*, το ORR ήταν 69% (31/45) (95% CI: 53,4, 81,8) στο Σκέλος A και 71% (17/24) (95% CI: 48,9, 87,4) στο Σκέλος B.

Η διάμεσος OS και DOR δεν επιτεύχθηκαν με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης περίπου 14,3 μήνες για το Σκέλος Α και 14,7 μήνες για το Σκέλος Β.

Είκοσι πέντε τοις εκατό (32/127) των ασθενών δεν είχαν ανιχνεύσιμη MRD στο περιφερικό αίμα, συμπεριλαμβανομένων 8 ασθενών οι οποίοι δεν είχαν επίσης ανιχνεύσιμη MRD στο μυελό των οστών.

#### *Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία*

Το Venetoclax μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών ή με συννοσηρότητες που απέκλειαν τη χρήση εντατικής επαγωγικής χημειοθεραπείας με βάση τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: αρχική κατάσταση απόδοσης κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) της τάξης του 2-3, σοβαρή καρδιακή ή πνευμονική συννοσηρότητα, μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης (CLcr)  $< 45$  ml/min ή άλλη συννοσηρότητα.

#### *Venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη για τη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ - μελέτη M15-656 (VIALE-A)*

Η μελέτη VIALE-A ήταν μια τυχαιοποιημένη (2:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ μη κατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία.

Οι ασθενείς της μελέτης VIALE-A ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα 3 ημερών ημερησίως τιτλοποίησης έως την τελική δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2) και έλαβαν από του στόματος venetoclax 400 mg άπαξ ημερησίως τις Ημέρες 1-28 συν αζακιτιδίνη 75 mg/m<sup>2</sup> είτε ενδοφλεβίως είτε υποδόρια τις Ημέρες 1-7 κάθε κύκλου 28-ημερών ξεκινώντας από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1. Κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης, οι ασθενείς έλαβαν προφύλαξη για TLS και νοσηλεύτηκαν για παρακολούθηση. Μόλις η αξιολόγηση του μυελού των οστών επιβεβαίωσε την ύφεση, η οποία οριζόταν ως λιγότερο από 5% λευχαιμικούς βλάστες με κυτταροπενία 4<sup>ου</sup> βαθμού μετά τη θεραπεία του Κύκλου 1, το venetoclax ή το εικονικό φάρμακο διακόπτονταν έως και 14 ημέρες ή έως ότου επιτευχθεί ANC  $\geq 500$ /μικρολίτρο και αριθμός αιμοπεταλίων  $\geq 50 \times 10^3$ /μικρολίτρο. Για ασθενείς με ανθεκτική νόσο στο τέλος του Κύκλου 1, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του μυελού των οστών μετά τον Κύκλο 2 ή 3 και ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις. Η αζακιτιδίνη επαναλήφθηκε την ίδια ημέρα με το venetoclax ή το εικονικό φάρμακο μετά τη διακοπή (βλέπε παράγραφο 4.2). Η μείωση της δόσης της αζακιτιδίνης εφαρμόστηκε στην κλινική δοκιμή για τη διαχείριση της αιματολογικής τοξικότητας (βλέπε Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της αζακιτιδίνης). Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν κύκλους θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 431 ασθενείς: 286 στο σκέλος venetoclax + αζακιτιδίνη και 145 στο σκέλος εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών venetoclax + αζακιτιδίνη και εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη. Συνολικά, η διάμεσος ηλικία ήταν 76 έτη (εύρος: 49 έως 91 έτη), το 76% ήταν λευκοί, το 60% ήταν άνδρες και η κατάσταση απόδοσης ECOG κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0 ή 1 για το 55% των ασθενών, 2 για το 40% των ασθενών και 3 για το 5% των ασθενών. Το 75% των ασθενών είχαν *de novo* ΟΜΛ και το 25% δευτεροπαθή ΟΜΛ. Κατά την αρχική αξιολόγηση, το 29% των ασθενών είχε αριθμό βλαστών μυελού των οστών  $< 30\%$ , το 22% των ασθενών είχε αριθμό βλαστών μυελού των οστών  $\geq 30\%$  -  $< 50\%$  και το 49% είχε  $\geq 50\%$ . Ενδιάμεσος ή φτωχός κυτταρογενετικός κίνδυνος υπήρχε στο 63% και 37% των ασθενών, αντίστοιχα. Εντοπίστηκαν οι ακόλουθες μεταλλάξεις: Μεταλλάξεις *TP53* στο 21% (52/249), μετάλλαξη *IDH1* ή *IDH2* στο 24% (89/372), 9% (34/372) με *IDH1*, 16% (58/372) με *IDH2*, 16% (51/314) με *FLT3* και 18% (44/249) με *NPM1*.

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS), μετρούμενη από την ημερομηνία τυχαιοποίησης έως τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία και το σύνθετο ποσοστό πλήρους ύφεσης (πλήρης ύφεση + πλήρης ύφεση με ατελή ανάκτηση της



αιματολογικής εξέτασης [CR+CRi]). Ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης κατά το χρόνο της ανάλυσης ήταν 20,5 μήνες (εύρος: < 0,1 έως 30,7 μήνες).

Το venetoclax + αζακιτιδίνη κατέδειξε μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 34% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη (P <0,001). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη VIALE-A

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + αζακιτιδίνη	Εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη
Συνολική επιβίωση <sup>α</sup>	(N=286)	(N=145)
Αριθμός συμβαμάτων n (%)	161 (56)	109 (75)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	14,7 (11,9, 18,7)	9,6 (7,4, 12,7)
Αναλογία κινδύνου <sup>β</sup> (95% CI)	0,66 (0,52, 0,85)	
Τιμή p <sup>β</sup>	< 0,001	
Ποσοστό CR+CRi <sup>γ</sup>	(N=147)	(N=79)
n (%) (95% CI)	96 (65) (57, 73)	20 (25) (16, 36)
Τιμή p <sup>δ</sup>	< 0,001	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = (πλήρης ύφεση) ορίστηκε ως απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων > 1.000/μικρολίτρο, αιμοπετάλια >100.000/μικρολίτρο, ανεξαρτησία από τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και μυελός των οστών με < 5% βλαστών. Απουσία κυκλοφορούντων βλαστών και βλαστών με ραβδία του Auer, απουσία εξωμυελικής νόσου, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκτηση της αιματολογικής εξέτασης.

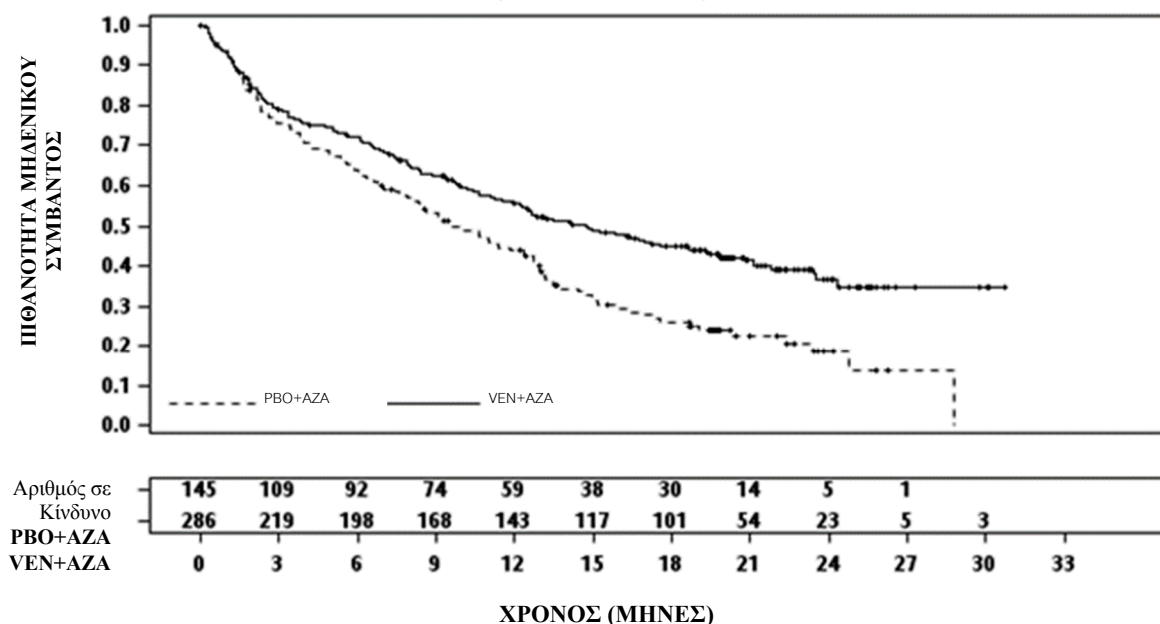
<sup>α</sup>Εκτίμηση Kaplan-Meier στη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 4 Ιανουαρίου 2020).

<sup>β</sup>Η εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου (venetoclax + αζακιτιδίνη έναντι εικονικού φαρμάκου + αζακιτιδίνη) βασίζεται σε μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox, στρωματοποιημένο με βάση την κυτταρογενετική (ενδιάμεσος κίνδυνος, φτωχός κίνδυνος) και την ηλικία (18- < 75, ≥ 75), όπως ορίστηκε κατά την τυχαιοποίηση. Η τιμή p βασίζεται σε δοκιμασία log rank, στρωματοποιημένη με βάση τους ίδιους παράγοντες.

<sup>γ</sup>Το ποσοστό CR+CRi προέρχεται από μια προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση των πρώτων 226 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με 6 μήνες παρακολούθησης κατά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 1 Οκτωβρίου 2018).

<sup>δ</sup>Η τιμή P προκύπτει από τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel στρωματοποιημένη με βάση την ηλικία (18- < 75, ≥ 75) και τον κυτταρογενετικό κίνδυνο (ενδιάμεσος κίνδυνος, φτωχός κίνδυνος), όπως ορίστηκε κατά την τυχαιοποίηση.

Εικόνα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης για τη VIALE-A



Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16: Πρόσθετα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας από τη VIALE-A

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + αζακιτιδίνη N=286	Εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη N=145
Ποσοστό CR n (%) (95% CI) Τιμή p <sup>α</sup> Διάμεση DOR <sup>β</sup> , μήνες (95% CI)	105 (37) (31, 43) < 0,001 17,5 (15,3, -)	26 (18) (12, 25)  13,3 (8,5, 17,6)
Ποσοστό CR+CRi n (%) (95% CI) Διάμεση DOR <sup>β</sup> , μήνες (95% CI)	190 (66) (61, 72) 17,5 (13,6, -)	41(28)(21, 36) 13,4 (5,8, 15,5)
Ποσοστό CR+CRi κατά την έναρξη του Κύκλου 2, n (%) (95% CI) Τιμή p <sup>α</sup>	124 (43) (38, 49)	11 (8) (4, 13)
	< 0,001	
Ποσοστό ανεξαρτησίας από μετάγγιση, αιμοπετάλια n (%) (95% CI) Τιμή p <sup>α</sup>	196 (69) (63, 74)	72 (50) (41, 58)
	< 0,001	

Ποσοστό ανεξαρτησίας από μετάγγιση, ερυθρά αιμοσφαίρια n (%) (95% CI) Τιμή p <sup>a</sup>	171(60) (54, 66)	51 (35) (27, 44)
	< 0,001	
Ποσοστό ανταπόκρισης CR+CRi MRD <sup>δ</sup> n (%) (95% CI) Τιμή p <sup>a</sup>	67 (23) (19, 29)	11 (8) (4, 13)
	< 0,001	
Επιβίωση χωρίς συμβάν Αριθμός συμβαμάτων, n (%) Διάμεσο EFS <sup>ε</sup> , μήνες (95% CI) Αναλογία κινδύνου (95% CI) <sup>γ</sup> Τιμή p <sup>γ</sup>	191 (67) 9,8 (8,4, 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6, 9,5)
	0,63 (0,50, 0,80) < 0,001	
<p>CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκτηση της αιματολογικής εξέτασης, DOR = διάρκεια της ανταπόκρισης, FLT = κινάση τυροσίνης τύπου FMS, IDH = ισοκιτρική αφυδρογονάση, MRD = ελάχιστη/μετρήσιμη υπολειμματική νόσος, n = αριθμός ανταποκρίσεων ή αριθμός συμβαμάτων, - = δεν επιτεύχθηκε.</p> <p>Η CR (πλήρης ύφεση) ορίστηκε ως απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων &gt; 1.000/μικρολίτρο, αιμοπετάλια &gt;100.000/μικρολίτρο, ανεξαρτησία από τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και μυελός των οστών με &lt; 5% βλαστών. Απουσία κυκλοφορούντων βλαστών και βλαστών με ραβδία του Auer, απουσία εξωμυελικής νόσου.</p> <p>Η ανεξαρτησία από μεταγγίσεις ορίστηκε ως περίοδος τουλάχιστον 56 συνεχόμενων ημερών (≥ 56 ημέρες) χωρίς μεταγγίσεις μετά την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης και κατά ή πριν από την τελευταία δόση του φαρμάκου της μελέτης + 30 ημέρες ή πριν από την υποτροπή ή την εξέλιξη της νόσου ή πριν από την έναρξη θεραπείας μετά τη θεραπεία, όποιο από αυτά συμβεί νωρίτερα.</p> <p><sup>a</sup>Η τιμή P προκύπτει από τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel στρωματοποιημένη με βάση την ηλικία (18- &lt; 75, ≥ 75) και τον κυτταρογενετικό κίνδυνο (ενδιάμεσος κίνδυνος, φτωχός κίνδυνος), όπως ορίστηκε κατά την τυχαιοποίηση.</p> <p><sup>β</sup>Ως DOR (διάρκεια της ανταπόκρισης) ορίστηκε ο χρόνος από την πρώτη ανταπόκριση της CR για DoR της CR, από την πρώτη ανταπόκριση της CR ή της CRi για DoR της CR+CRi, έως την πρώτη ημερομηνία επιβεβαιωμένης μορφολογικής υποτροπής, επιβεβαιωμένης εξέλιξης νόσου ή θανάτου λόγω εξέλιξης της νόσου, όποιο από αυτά συμβεί νωρίτερα. Η διάμεση DOR προκύπτει από την εκτίμηση Kaplan-Meier.</p> <p><sup>γ</sup>Η εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου (venetoclax + αζακιτιδίνη έναντι εικονικού φαρμάκου + αζακιτιδίνη) βασίζεται σε μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox, στρωματοποιημένο με βάση την ηλικία (18- &lt; 75, ≥ 75) και την κυτταρογενετική (ενδιάμεσος κίνδυνος, φτωχός κίνδυνος), όπως ορίστηκε κατά την τυχαιοποίηση. Η τιμή p βασίζεται σε δοκιμασία log rank, στρωματοποιημένη με βάση τους ίδιους παράγοντες.</p> <p><sup>δ</sup>Ως ποσοστό ανταπόκρισης CR+CRi MRD ορίζεται ως το % των ασθενών που πέτυχαν CR ή CRi και επέδειξαν ανταπόκριση MRD &lt;10<sup>-3</sup> βλαστών στον μυελό των οστών, όπως προσδιορίζεται από μια τυποποιημένη, κεντρική, πολύχρωμη ανάλυση κυτταρομετρίας ροής.</p> <p><sup>ε</sup>Εκτίμηση Kaplan-Meier.</p>		

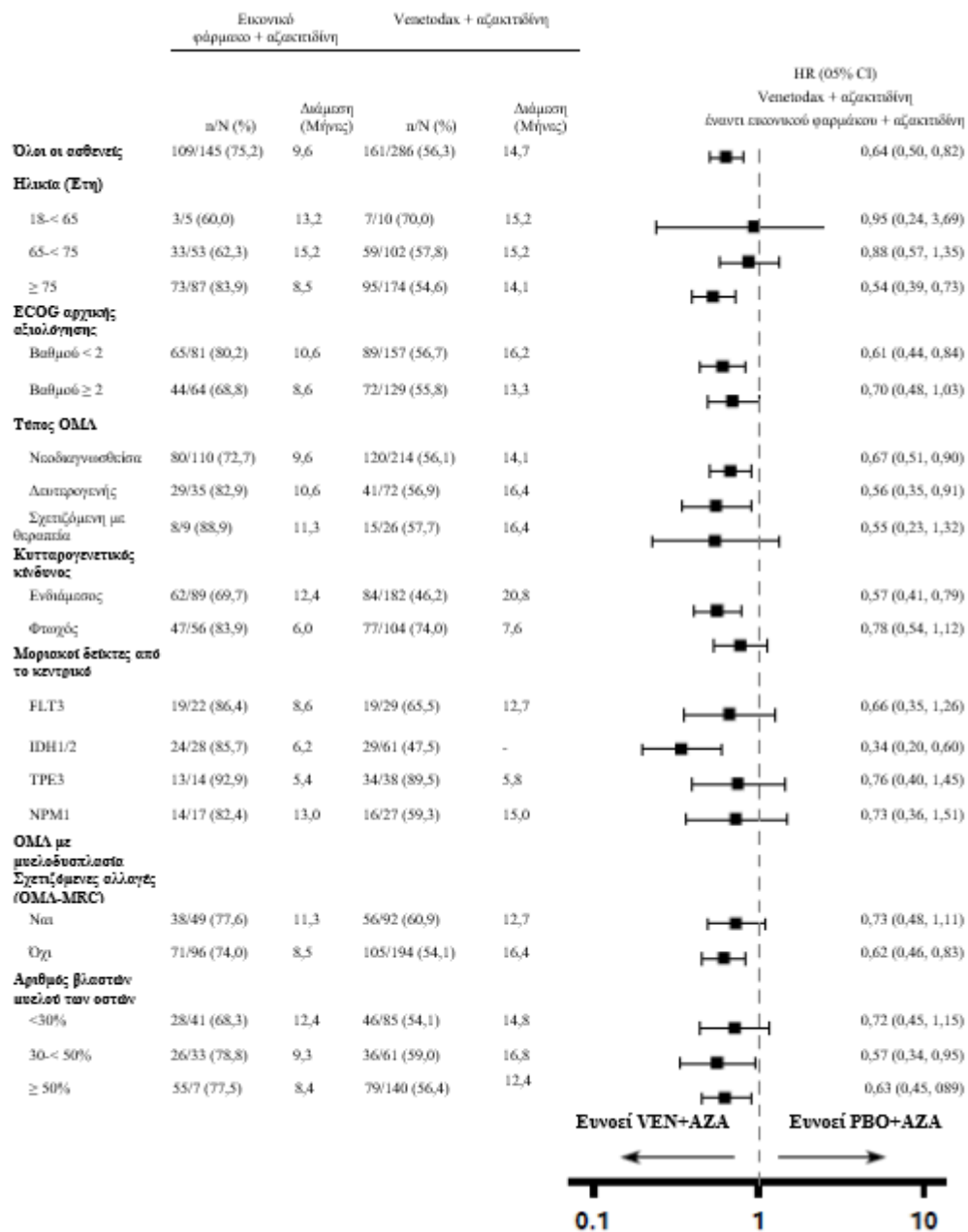
Από τους ασθενείς με τη μετάλλαξη FLT3, τα ποσοστά CR+CRi ήταν 72% (21/29, [95% CI: 53, 87]) και 36% (8/22, [95% CI: 17, 59]) στα σκέλη venetoclax + αζακιτιδίνη και εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη, αντίστοιχα (p = 0,021).

Από τους ασθενείς με τη μετάλλαξη IDH1/IDH2, τα ποσοστά CR+CRi ήταν 75% (46/61, [95% CI: 63, 86]) και 11% (3/28, [95% CI: 2, 28]) στα σκέλη venetoclax + αζακιτιδίνη και εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη, αντίστοιχα (p < 0,001).

Από τους ασθενείς με εξάρτηση από τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την έναρξη της θεραπείας και θεραπεία με venetoclax + αζακιτιδίνη, το 49% (71/144) απέκτησε ανεξαρτησία από τη μετάγγιση. Από τους ασθενείς με εξάρτηση από τη μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας και θεραπεία με venetoclax + αζακιτιδίνη, το 50% (34/68) απέκτησε ανεξαρτησία από τη μετάγγιση.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη ανταπόκριση CR ή CRi ήταν 1,3 μήνες (εύρος: 0,6 έως 9,9 μήνες) με τη θεραπεία με venetoclax + αζακιτιδίνη. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι βέλτιστη ανταπόκριση CR ή CRi ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 0,6 έως 24,5 μήνες).

Εικόνα 6: Forest plot της συνολικής επιβίωσης σε υποομάδες της VIALE A



- = Δεν επιτεύχθηκε.

Για το προκαθορισμένο δευτερεύον καταληκτικό σημείο OS στην υποομάδα μετάλλαξης IDH1/2,  $p < 0,0001$  (μη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank).

Η μη στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου (HR) φαίνεται στον άξονα X με λογαριθμική κλίμακα.

### *Venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη ή δεσιταβίνη για τη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ - μελέτη M14 358*

Η μελέτη M14 358 ήταν μια μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 1/2 του venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη (n=84) ή δεσιταβίνη (n=31) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ μη κατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν venetoclax μέσω ημερήσιας τιτλοποίησης έως την τελική δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως. Η χορήγηση αζακιτιδίνης στη M14 358 ήταν παρόμοια με εκείνη της τυχαιοποιημένης μελέτης VIALE A. Η δεσιταβίνη σε δόση των 20 mg/m<sup>2</sup> χορηγήθηκε ενδοφλεβίως τις Ημέρες 1-5 κάθε κύκλου 28 ημερών ξεκινώντας από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1.

Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 40,4 μήνες (εύρος: 0,7 έως 42,7 μήνες) για venetoclax + δεσιταβίνη.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με venetoclax + δεσιταβίνη ήταν 72 έτη (εύρος: 65-86 έτη), 87% ήταν λευκοί, 48% ήταν άνδρες και 87% είχαν βαθμολογία ECOG 0 ή 1. Το ποσοστό CR+CRi ήταν 74% (95% CI: 55, 88) σε συνδυασμό με δεσιταβίνη.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Από τους 194 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ οι οποίοι έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, το 50% ήταν 65 ετών και άνω.

Από τους 107 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα στη μελέτη M13-982, το 57% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 127 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα στη μελέτη M14-032, το 58% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι.

Από τους 352 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την ασφάλεια σε 3 δοκιμές μονοθεραπείας, ανοικτού σχεδιασμού, το 57% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι.

Από τους 283 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην κλινική δοκιμή VIALE-A (σκέλος venetoclax + αζακτιδίνη), το 96% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών και το 60% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Από τους 31 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην κλινική δοκιμή M14-358, το 100% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών και το 26% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των μεγαλύτερων και νεότερων σε ηλικία ασθενών στις μελέτες συνδυασμού και μονοθεραπείας.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Venclxto σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Venclxto σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία ΟΜΛ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Έπειτα από πολλαπλές από του στόματος χορηγήσεις, η μέγιστη συγκέντρωση του venetoclax στο πλάσμα επιτεύχθηκε 5-8 ώρες μετά τη δόση. Η AUC του venetoclax στη σταθερή κατάσταση αυξήθηκε αναλογικά στο εύρος δόσης των 150-800 mg. Υπό συνθήκες χαμηλού σε λιπαρά γεύματος, η μέση ( $\pm$  τυπική απόκλιση)  $C_{max}$  του venetoclax στη σταθερή κατάσταση ήταν  $2,1 \pm 1,1$   $\mu\text{g/ml}$  και η  $AUC_{24}$  ήταν  $32,8 \pm 16,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  στη δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως.

### Επίδραση της τροφής

Σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, η χορήγηση με ένα γεύμα χαμηλό σε λιπαρά αύξησε την έκθεση σε venetoclax περίπου κατά 3,4 φορές και η χορήγηση με ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε την έκθεση σε venetoclax κατά 5,1 με 5,3 φορές. Το venetoclax συνιστάται να χορηγείται με ένα γεύμα (βλέπε παράγραφο 4.2).

## Κατανομή

Το venetoclax συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, με μη-συνδεδεμένο κλάσμα στο πλάσμα < 0,01 σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων από 1 έως 30 μM (0,87-26 μg/ml). Η μέση αναλογία συκέντρωσης στο αίμα προς συκέντρωση στο πλάσμα ήταν 0,57. Ο εκτιμώμενος φαινομενικός όγκος κατανομής ( $V_{d_{ss}}/F$ ) του venetoclax στους ασθενείς κυμαινόταν από 256-321 L.

## Βιομετασχηματισμός

*In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το venetoclax κατά κύριο λόγο μεταβολίζεται από το ισοένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Ο M27 αναγνωρίστηκε ως μείζων μεταβολίτης στο πλάσμα με ανασταλτική δράση έναντι της BCL-2, η οποία είναι τουλάχιστον 58 φορές χαμηλότερη από αυτή του venetoclax *in vitro*.

## *In vitro* μελέτες αλληλεπίδρασης

### Συγχορήγηση με υποστρώματα των CYP και UGT

*In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το venetoclax δεν είναι ούτε αναστολέας ούτε επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Το venetoclax είναι ένας ασθενής αναστολέας των CYP2C8, CYP2C9 και UGT1A1 *in vitro*, αλλά δεν αναμένεται να προκαλεί κλινικά σχετική αναστολή. Το venetoclax δεν είναι αναστολέας των UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7.

### Συγχορήγηση με υποστρώματα/αναστολείς μεταφορέων

Το venetoclax είναι ένα υπόστρωμα της P-gp και της BCRP, καθώς και ένας αναστολέας της P-gp και της BCRP και ένας ασθενής αναστολέας του OATP1B1 *in vitro* (βλέπε παράγραφο 4.5). Το venetoclax δεν αναμένεται να αναστέλλει τους OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ή MATE2K σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

## Αποβολή

Ο εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής του venetoclax στην τελική φάση ήταν περίπου 26 ώρες. Το venetoclax παρουσιάζει ελάχιστη συσσώρευση, με αναλογία συσσώρευσης 1,30-1,44. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος χορήγηση 200 mg ραδιοεπισημασμένου [<sup>14</sup>C]-venetoclax σε υγιή άτομα, > 99,9% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και < 0,1% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα μέσα σε 9 ημέρες. Το αμετάβλητο venetoclax αντιπροσώπευε το 20,8% της χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης που απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Η φαρμακοκινητική του venetoclax δεν μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 321 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ( $CrCl \geq 60$  και  $< 90$  ml/min), 219 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ( $CrCl \geq 30$  και  $< 60$  ml/min), 5 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $CrCl \geq 15$  και  $< 30$  ml/min) και 224 άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $CrCl \geq 90$  ml/min), οι εκθέσεις σε venetoclax στους ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι παρόμοιες με εκείνες αυτών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική του venetoclax δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με  $CrCl < 15$  ml/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 74 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 7 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 442 άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι εκθέσεις σε venetoclax είναι παρόμοιες στους ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και σε αυτούς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία ορίστηκε ως φυσιολογική ολική χολερυθρίνη και ασπαρτική τρανσαμινάση (AST) > ανώτερο

φυσιολογικό όριο της φυσιολογικής (ULN) ή ολική χολερυθρίνη > 1,0 με 1,5 φορές της ULN, η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ως ολική χολερυθρίνη > 1,5 με 3,0 φορές της ULN, και η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ως ολική χολερυθρίνη > 3,0 της ULN.

Σε μια ειδική μελέτη για την ηπατική δυσλειτουργία, η C<sub>max</sub> και η AUC του venetoclax σε άτομα με ήπια (Child-Pugh A, n = 6) ή μέτρια (Child-Pugh B, n = 6) ηπατική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιες με εκείνες των ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, λαμβάνοντας μία εφάπαξ δόση 50 mg venetoclax. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, n = 5), η μέση τιμή C<sub>max</sub> του venetoclax ήταν παρόμοια με εκείνη των ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αλλά η AUC<sub>inf</sub> του venetoclax ήταν κατά μέσο όρο 2,7 φορές υψηλότερη από την AUC<sub>inf</sub> του venetoclax (εύρος: καμία αλλαγή έως 5 φορές υψηλότερη) των ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Επίδραση της ηλικίας, του φύλου του βάρους και της φυλής

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, η ηλικία, το φύλο, και το βάρος δεν επηρεάζουν την κάθαρση του venetoclax. Η έκθεση είναι 67% υψηλότερη στους Ασιάτες σε σύγκριση με μη Ασιάτες. Η διαφορά αυτή δεν κρίνεται ως κλινικά σχετιζόμενη.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι τοξικότητες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα με το venetoclax περιελάμβαναν δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στον όγκο των λεμφοκυττάρων και των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Και οι δύο επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της χορήγησης του venetoclax, με ανάκαμψη των λεμφοκυττάρων 18 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Τόσο τα B- όσο και τα T-λεμφοκύτταρα επηρεάστηκαν, αλλά πιο σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στα B-λεμφοκύτταρα.

Το venetoclax προκάλεσε επίσης νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένης της χοληδόχου κύστεως και της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, χωρίς ενδείξεις διατάραξης της ακεραιότητας του ιστού ή δυσλειτουργίας των οργάνων. Αυτά τα ευρήματα ήταν ελαχίστου έως μετρίου μεγέθους.

Μετά από περίπου 3 μήνες ημερήσιας χορήγησης σε σκύλους, το venetoclax προκάλεσε προοδευτικό αποχρωματισμό του τριχώματος, λόγω απώλειας της χρωστικής μελανίνης στις τρίχες.

#### Καρκινογένεση/γονοτοξικότητα

Το venetoclax και ο κύριος ανθρώπινος μεταβολίτης M27 δεν ήταν καρκινογόνα σε μία μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 6 μηνών σε διαγονιδιακό (Tg.rasH2) ποντίκι σε από του στόματος δόσεις venetoclax έως 400 mg/kg/ημέρα και σε επίπεδο εφάπαξ δόσης 250 mg/kg/ημέρα του M27. Τα όρια έκθεσης (AUC), συγκριτικά με την κλινική AUC στα 400 mg/ημέρα, ήταν περίπου 2 φορές για το venetoclax και 5,8 φορές για τον M27.

Το venetoclax δεν ήταν γονοτοξικό σε δοκιμασία βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, σε *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών εκτροπών και *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε ποντίκια. Ο μεταβολίτης M27 ήταν αρνητικός για γονοτοξικότητα στις δοκιμασίες βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης και χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα στις μελέτες γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια. Τοξικότητα στους όρχεις (απώλεια γεννητικών κυττάρων) παρατηρήθηκε σε γενικές μελέτες τοξικότητας σε σκύλους σε εκθέσεις κατά 0,5 έως 18 φορές πάνω από την έκθεση AUC του ανθρώπου σε μια δόση 400 mg. Η αναστρεψιμότητα αυτού του ευρήματος δεν έχει αποδειχθεί.



Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ποντίκια, το venetoclax συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα αποβολής μετά την εμφύτευση και μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου σε εκθέσεις κατά 1,1 φορά πάνω από την έκθεση AUC του ανθρώπου σε μια δόση 400 mg. Ο κύριος ανθρωπίνος μεταβολίτης M27 συσχετίστηκε με αποβολή μετά την εμφύτευση και επαναπορρόφηση σε εκθέσεις περίπου 9 φορές στην έκθεση AUC του ανθρώπου στο M27 σε μια δόση venetoclax 400 mg. Στα κουνέλια, το venetoclax προκάλεσε μητρική τοξικότητα, αλλά καμία τοξικότητα στο έμβρυο σε εκθέσεις κατά 0,1 φορά πάνω από την έκθεση AUC του ανθρώπου σε μια δόση 400 mg.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη (K 28)

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου (E551)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Υδροξυφωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο (E341 (ii))

##### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)

Τάλκης (E553b)

#### Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη (K 28)

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου (E551)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Υδροξυφωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο (E341 (ii))

##### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)

Τάλκης (E553b)

#### Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη (K 28)

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου (E551)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Υδροξυφωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο (E341 (ii))

### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)

Τάλκης (E553b)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
2 χρόνια.

Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
2 χρόνια.

Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Venclyxto διατίθενται σε κυψέλες από PVC/PE/PCTFE με φύλλο αλουμινίου που περιέχουν 1, 2 ή 4 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### Venclyxto δισκία 10 mg

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 10 ή 14 δισκία (σε κυψέλες των 2 δισκίων).

### Venclyxto δισκία 50 mg

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 5 ή 7 δισκία (σε κυψέλες του 1 δισκίου).

### Venclyxto δισκία 100 mg

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 7 (σε κυψέλες του 1 δισκίου) ή 14 δισκία (σε κυψέλες των 2 δισκίων), ή σε μια πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 112 δισκία (4 x 28 δισκία (σε κυψέλες των 4 δισκίων)).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Δεκεμβρίου 2016  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Σεπτεμβρίου 2018

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων  
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
  - οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη χρήση του Venclyxto σε κάθε κράτος μέλος ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Αρμόδια Εθνική Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και κάθε άλλης πτυχής του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα αποσκοπεί στα εξής:

- Ενημέρωση των αιματολόγων σχετικά με τον κίνδυνο του TLS, την αυστηρή τήρηση του χρονοδιαγράμματος τιτλοποίησης της δόσης και τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου TLS για το Venclyxto στην επικαιροποιημένη ΠΧΠ.
- Ενημέρωση των αιματολόγων για την παροχή της κάρτας ασθενούς σε κάθε ασθενή, η οποία περιλαμβάνει κατάλογο συμπτωμάτων του TLS ώστε να κινητοποιηθεί ο ασθενής και να ζητήσει,

μεταξύ άλλων, άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εκδήλωσης των συμπτωμάτων αυτών, καθώς και συμπεριφορών του ασθενούς για την πρόληψη του TLS.

Ο ΚΑΚ μεριμνά ώστε σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Venclyxto, όλοι οι επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφούν, να διαθέτουν ή να χρησιμοποιούν το Venclyxto να έχουν πρόσβαση/προμηθεύονται το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό για τους γιατρούς
- Ενημερωτικός φάκελος για τους ασθενείς

**Εκπαιδευτικό υλικό για τους γιατρούς:**

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Κάρτα ασθενούς
- **Κάρτα ασθενούς:**
  - Στοιχεία επικοινωνίας του υπεύθυνου συνταγογράφησης του venetoclax και του ασθενούς
  - Οδηγίες προς τους ασθενείς για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου TLS
  - Κατάλογος συμπτωμάτων του TLS ώστε να κινητοποιηθεί ο ασθενής και να ζητήσει, μεταξύ άλλων, άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εκδήλωσης των συμπτωμάτων αυτών
  - Οδηγίες σύμφωνα με τις οποίες ο ασθενής πρέπει να φέρει πάντα μαζί του την κάρτα ασθενούς και να την επιδεικνύει στον ΕΥ που εμπλέκεται στη φροντίδα του (δηλαδή, ΕΥ επείγουσας φροντίδας, κ.λπ.)
  - Ενημέρωση προς τους ΕΥ που φροντίζουν τον ασθενή ότι η θεραπεία με venetoclax συνδέεται με κίνδυνο TLS.

**Ενημερωτικός φάκελος για τους ασθενείς:**

- Φύλλο οδηγιών χρήσης

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**ΚΟΥΤΙ (συσκευασία 5 ημερών)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
venetoclax

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg venetoclax.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Πάρτε τη δόση σας το **πρωί** με ένα γεύμα και νερό. Πιείτε 1,5-2 λίτρα νερό την ημέρα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε όλες τις οδηγίες που αναφέρονται στην ενότητα «Πώς να πάρετε» του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1138/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

venclyxto 10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**ΚΟΥΤΙ (συσκευασία 7 ημερών)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
venetoclax

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg venetoclax.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Πάρτε τη δόση σας το **πρωί** με ένα γεύμα και νερό. Πιείτε 1,5-2 λίτρα νερό την ημέρα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε όλες τις οδηγίες που αναφέρονται στην ενότητα «Πώς να πάρετε» του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1138/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

venclyxto 10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Venclyxto 10 mg δισκία  
venetoclax

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie (όπως στο λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**ΚΟΥΤΙ (συσκευασία 5 ημερών)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
venetoclax

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg venetoclax.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

5 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Πάρτε τη δόση σας το **πρωί** με ένα γεύμα και νερό. Πιείτε 1,5-2 λίτρα νερό την ημέρα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε όλες τις οδηγίες που αναφέρονται στην ενότητα «Πώς να πάρετε» του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1138/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

venclyxto 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**ΚΟΥΤΙ (συσκευασία 7 ημερών)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
venetoclax

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg venetoclax.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Πάρτε τη δόση σας το **πρωί** με ένα γεύμα και νερό. Πιείτε 1,5-2 λίτρα νερό την ημέρα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε όλες τις οδηγίες που αναφέρονται στην ενότητα «Πώς να πάρετε» του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1138/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

venclyxto 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Venclyxto 50 mg δισκία  
venetoclax

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie (όπως στο λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**ΚΟΥΤΙ (συσκευασία 7 ημερών)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
venetoclax

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg venetoclax.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Πάρτε τη δόση σας το **πρωί** με ένα γεύμα και νερό. Πιείτε 1,5-2 λίτρα νερό την ημέρα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε όλες τις οδηγίες που αναφέρονται στην ενότητα «Πώς να πάρετε» του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1138/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

venclyxto 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Venclyxto 100 mg δισκία  
venetoclax

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie (όπως στο λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**ΚΟΥΤΙ (συσκευασία 7 ημερών)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
venetoclax

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg venetoclax.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Πάρτε τη δόση σας το **πρωί** με ένα γεύμα και νερό. Πιείτε 1,5-2 λίτρα νερό την ημέρα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε όλες τις οδηγίες που αναφέρονται στην ενότητα «Πώς να πάρετε» του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1138/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

venclyxto 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**ΚΟΥΤΙ Πολλαπλή συσκευασία (με τρόπο διάθεσης blue box)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
venetoclax

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg venetoclax.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολλαπλή συσκευασία: 112 (4 x 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε όλες τις οδηγίες που αναφέρονται στην ενότητα «Πώς να πάρετε» του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1138/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

venclxto 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ** πολλαπλή συσκευασία (χωρίς τρόπο διάθεσης blue box)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
venetoclax

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg venetoclax.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Μέρος πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Πάρτε την δόση σας την ίδια ώρα κάθε ημέρα με ένα γεύμα και νερό.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε όλες τις οδηγίες που αναφέρονται στην ενότητα «Πώς να πάρετε» του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1138/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

venclyxto 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
venetoclax

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλέπε τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Venclyxto και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Venclyxto
3. Πώς να πάρετε το Venclyxto
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Venclyxto
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Venclyxto και ποια είναι η χρήση του**

#### **Τι είναι το Venclyxto**

Το Venclyxto είναι ένα φάρμακο για τον καρκίνο που περιέχει τη δραστική ουσία venetoclax. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «αναστολείς BCL-2».

#### **Ποια είναι η χρήση του Venclyxto**

Το Venclyxto χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με:

- χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ). Το Venclyxto μπορεί να σας δοθεί σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα ή μόνο του.
- οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Το Venclyxto θα σας δοθεί σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Η ΧΛΛ είναι μια μορφή καρκίνου που προσβάλλει τα λευκά αιμοσφαίρια, που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, και τους λεμφαδένες. Στη ΧΛΛ, τα λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά γρήγορα και ζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα τη μεγάλη συσσώρευσή τους στο αίμα.

Η ΟΜΛ είναι μια μορφή καρκίνου που προσβάλλει τα λευκά αιμοσφαίρια, που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα. Στην ΟΜΛ, τα μυελοειδή αιμοσφαίρια πολλαπλασιάζονται και αναπτύσσονται πολύ γρήγορα στο μυελό των οστών και στο αίμα, με αποτέλεσμα να υπάρχουν πάρα πολλά από αυτά και όχι αρκετά ερυθρά αιμοσφαίρια στο αίμα.

## **Τρόπος δράσης του Venclyxto**

Το Venclyxto δρα αναστέλλοντας μια πρωτεΐνη του οργανισμού που ονομάζεται «BCL-2». Αυτή η πρωτεΐνη βοηθά τα καρκινικά κύτταρα να επιβιώνουν. Η αναστολή αυτής της πρωτεΐνης βοηθά στην θανάτωση και μείωση του αριθμού των καρκινικών κυττάρων. Επίσης, επιβραδύνει την επιδείνωση της νόσου.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Venclyxto**

### **Μην πάρετε το Venclyxto:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δραστική ουσία venetoclax ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε ΧΛΑ και παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω, όταν ξεκινάτε τη θεραπεία σας και κατά το χρονικό διάστημα που αυξάνεται σταδιακά η δόση σας (συνήθως για 5 εβδομάδες). Αυτό συμβαίνει επειδή σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή συμβάματα μπορεί να συμβούν όταν το Venclyxto λαμβάνεται με αυτά τα φάρμακα:
  - ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη ή βορικοναζόλη, για μυκητιασικές λοιμώξεις
  - κλαριθρομυκίνη για βακτηριακές λοιμώξεις
  - ριτοναβίρη για λοίμωξη από τον ιό HIV

Όταν η δόση του Venclyxto έχει αυξηθεί έως την πλήρη τυπική δόση, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για να τον ρωτήσετε εάν μπορείτε να ξαναπάρετε αυτά τα φάρμακα.

- σε περίπτωση που παίρνετε ένα φυτικό φάρμακο που ονομάζεται υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's wort), το οποίο χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη. Εάν δεν είστε σίγουροι για αυτό, επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε Venclyxto.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας για όλα τα φάρμακα που παίρνετε, συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων και μη-συνταγογραφούμενων φαρμάκων, των βιταμινών και των φυτικών συμπληρωμάτων. Ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να σας διακόψει ορισμένα φάρμακα όταν ξεκινήσετε να παίρνετε το Venclyxto και κατά τις πρώτες ημέρες ή εβδομάδες κατά τις οποίες αυξάνεται η δόση σας έως την πλήρη τυπική δόση.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Venclyxto, εάν:

- έχετε προβλήματα με τους νεφρούς, καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος που διατρέχετε για μια ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου
- έχετε προβλήματα με το συκώτι, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο που διατρέχετε για ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορεί να χρειαστεί ο γιατρός σας να μειώσει τη δόση του Venclyxto
- νομίζετε ότι μπορεί να έχετε κάποια λοίμωξη ή είχατε μια μακροχρόνια ή επαναλαμβανόμενη λοίμωξη
- πρόκειται να κάνετε ένα εμβόλιο.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας, ή εάν δεν είστε σίγουροι, επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Σύνδρομο Λύσης Όγκου**

Ορισμένοι άνθρωποι μπορεί να αναπτύξουν στο αίμα τους ασυνήθιστα επίπεδα ορισμένων αλάτων σώματος (όπως το κάλιο και το ουρικό οξύ) που προκαλούνται από την ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη λειτουργία των νεφρών, μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό, ή επιληπτικές κρίσεις. Αυτό ονομάζεται

σύνδρομο λύσης όγκου (TLS). Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης TLS τις πρώτες ημέρες ή εβδομάδες της θεραπείας με Venclxyto, όσο αυξάνετε τη δόση σας.

### **Εάν έχετε ΧΛΑ**

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας θα σας κάνει αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει για TLS.

Ο γιατρός σας θα σας δώσει φάρμακα για να βοηθήσει στην πρόληψη της συσσώρευσης του ουρικού οξέος στο σώμα σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Venclxyto.

Πίνοντας άφθονο νερό, τουλάχιστον 1,5 με 2 λίτρα ημερησίως, βοηθάτε στην απομάκρυνση των προϊόντων αποδόμησης των καρκινικών κυττάρων από το σώμα σας μέσω των ούρων, και μπορεί να μειώσετε τον κίνδυνο εμφάνισης TLS (βλέπε παράγραφο 3).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα του TLS που αναφέρονται στην παράγραφο 4.

Εάν διατρέχετε κίνδυνο για TLS μπορεί να νοσηλευτείτε, ώστε να σας δοθούν υγρά ενδοφλεβίως, εάν χρειαστεί, να κάνετε πιο συχνά αιματολογικές εξετάσεις και να παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό γίνεται για να δείτε εάν μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ασφάλεια.

### **Εάν έχετε ΟΜΑ**

Μπορεί να υποβληθείτε σε θεραπεία στο νοσοκομείο και ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα βεβαιωθεί ότι είστε επαρκώς ενυδατωμένοι, θα σας δώσει φάρμακα για να βοηθήσει στην πρόληψη της συσσώρευσης του ουρικού οξέος στο σώμα σας και θα κάνει εξετάσεις αίματος πριν αρχίσετε να παίρνετε το Venclxyto, ενώ αυξάνεται η δόση σας και όταν αρχίσετε να παίρνετε την πλήρη δόση.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Venclxyto δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

### **Άλλα φάρμακα και Venclxyto**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν την ποσότητα του venetoclax στο αίμα σας:

- φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις - φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη ή βορικοναζόλη
- αντιβιοτικά για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων - σιπροφλοξασίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, ναφκιλλίνη ή ριφαμπικίνη
- φάρμακα για την πρόληψη των σπασμών ή τη θεραπεία της επιληψίας - καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη
- φάρμακα για τη λοίμωξη από τον ιό HIV - εφιβιρένζη, ετραβιρίνη, ριτοναβίρη
- φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή τη στηθάγχη – διλτιαζέμη, βεραπαμίλη
- φάρμακα για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα - χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη, κολεσεβελάμη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας πάθησης των πνευμόνων που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση - bosentan
- ένα φάρμακο για τη θεραπεία της διαταραχής του ύπνου (ναρκοληψία), γνωστό ως μοδαφινίλη
- ένα φυτικό φάρμακο γνωστό ως υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's wort)

Ο γιατρός σας μπορεί να σας αλλάξει τη δόση του Venclxyto.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς το Venclxyto μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης τους:

- φάρμακα τα οποία προλαμβάνουν τη δημιουργία θρόμβων, βαρφαρίνη, dabigatran
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων, γνωστό ως διγοξίνη
- ένα φάρμακο για τον καρκίνο, γνωστό ως εβερόλιμους
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων, γνωστό ως σιρόλιμους
- φάρμακα για την μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα, γνωστά ως στατίνες

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, τα φυτικά φάρμακα και τα συμπληρώματα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Venclyxto μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Venclyxto.

### **Το Venclyxto με τροφή και ποτό**

Μην τρώτε προϊόντα γκρέιπφρουτ, νεράντζια, ή αβεροόια (καράμβολα ή starfruit) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Venclyxto - αυτό περιλαμβάνει την κατανάλωσή τους, την πόση του χυμού τους ή τη λήψη ενός συμπληρώματος που μπορεί να τα περιέχει. Αυτό συμβαίνει επειδή μπορεί να αυξήσουν την ποσότητα του venetoclax στο αίμα σας.

### **Κύηση**

- Μην μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού, ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Το Venclyxto δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την ασφάλεια του venetoclax σε έγκυες γυναίκες.

### **Αντισύλληψη**

- Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά από τη λήψη του Venclyxto προκειμένου να αποφύγουν την εγκυμοσύνη. Εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά χάπια ή συσκευές, πρέπει να χρησιμοποιήσετε επίσης μια μέθοδο αντισύλληψης φραγαμού (όπως τα προφυλακτικά), καθώς η επίδραση των ορμονικών αντισυλληπτικών χαπιών ή συσκευών μπορεί να επηρεαστεί από το Venclyxto.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### **Θηλασμός**

Μην θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του Venclyxto περνά στο μητρικό γάλα.

### **Γονιμότητα**

Βάσει ευρημάτων σε ζώα, το Venclyxto μπορεί να προκαλέσει ανδρική υπογονιμότητα (χαμηλό ή μηδενικό αριθμό σπερματοζωαρίων). Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να τεκνοποιήσετε. Ρωτήστε τον γιατρό σας για συμβουλές σχετικά με την αποθήκευση σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Venclyxto.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Ενδέχεται να νιώσετε κόπωση ή ζάλη μετά από τη λήψη Venclyxto, που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησής σας ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

## **3. Πώς να πάρετε το Venclyxto**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.



## Πόσο πρέπει να πάρετε

### Εάν έχετε ΧΛΛ

Θα ξεκινήσετε τη θεραπεία με Venclyxto σε μια χαμηλή δόση για 1 εβδομάδα. Κατά τις επόμενες τέσσερις εβδομάδες ο γιατρός σας θα αυξάνει σταδιακά τη δόση έως την πλήρη τυπική δόση. Για τις πρώτες 4 εβδομάδες θα λαμβάνετε μια νέα συσκευασία κάθε εβδομάδα.

- η αρχική δόση είναι 20 mg (δύο δισκία των 10 mg) μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες.
- η δόση θα αυξηθεί στα 50 mg (ένα δισκίο των 50 mg) μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες.
- η δόση θα αυξηθεί στα 100 mg (ένα δισκίο των 100 mg) μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες.
- η δόση θα αυξηθεί στα 200 mg (δύο δισκία των 100 mg) μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες.
- η δόση θα αυξηθεί στα 400 mg (τέσσερα δισκία των 100 mg) μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες.
  - Όταν παίρνετε Venclyxto μόνο του, θα συνεχίσετε να παίρνετε την ημερήσια δόση των 400 mg, που είναι η τυπική δόση, για όσο διάστημα απαιτείται.
  - Όταν παίρνετε Venclyxto σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, θα παίρνετε την ημερήσια δόση των 400 mg για 24 μήνες.
  - Όταν παίρνετε Venclyxto σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη, θα παίρνετε την ημερήσια δόση των 400 mg για 10 μήνες περίπου.

Η δόση σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει ποια πρέπει να είναι η δόση σας.

### Εάν έχετε ΟΜΛ

Θα ξεκινήσετε τη θεραπεία με Venclyxto σε μια χαμηλή δόση. Ο γιατρός σας θα αυξάνει σταδιακά τη δόση κάθε μέρα για τις πρώτες 3 ημέρες. Μετά από 3 ημέρες θα πάρετε την πλήρη κανονική δόση. Ο γιατρός σας θα σας δώσει το Venclyxto σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τις πρώτες 3 ημέρες. Η δόση (δισκία) λαμβάνεται μία φορά την ημέρα.

### Οι δόσεις παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα

Ημέρα	Ημερήσια δόση Venclyxto
1	100 mg (ένα δισκίο των 100 mg)
2	200 mg (δύο δισκία των 100 mg)
3 και εφεξής	400 mg (τέσσερα δισκία των 100 mg)

Θα συνεχίσετε να παίρνετε το Venclyxto στην πλήρη δόση έως ότου είτε επιδεινωθεί η ΟΜΛ σας είτε δεν μπορείτε να πάρετε το Venclyxto καθώς προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Πώς να πάρετε το Venclyxto

- Πάρτε τα δισκία με ένα γεύμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα
- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό
- Μην μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε τα δισκία
- Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών ή εβδομάδων της θεραπείας, καθώς αυξάνετε τη δόση, πρέπει να παίρνετε τα δισκία το πρωί για να διευκολυνθείτε με τις αιματολογικές εξετάσεις παρακολούθησης, εάν απαιτούνται.

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του Venclyxto, μην πάρετε καμία επιπλέον δόση εκείνη την ημέρα. Πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα την επόμενη ημέρα. Εάν έχετε προβλήματα με τη λήψη αυτού του φαρμάκου, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

### Πιείτε άφθονο νερό

### Εάν έχετε ΧΛΛ

Είναι πολύ σημαντικό να πίνετε άφθονο νερό όταν παίρνετε Venclyxto κατά τις 5 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Αυτό θα βοηθήσει στην απομάκρυνση των προϊόντων διάσπασης των καρκινικών κυττάρων από το αίμα σας μέσω των ούρων σας.

Πρέπει να αρχίσετε να πίνετε τουλάχιστον 1,5 με 2 λίτρα νερό την ημέρα, δύο ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με Venclxyto. Σε αυτή την ποσότητα μπορείτε επίσης να συμπεριλάβετε μη αλκοολούχα ποτά και ποτά που δεν περιέχουν καφεΐνη, αλλά αποκλείστε τους χυμούς γκρέιπφρουτ, νεραντζιών, ή αβερροΐας (καράμβολα ή starfruit). Πρέπει να συνεχίσετε να πίνετε τουλάχιστον 1,5 με 2 λίτρα νερό την ημέρα που ξεκινάτε τη θεραπεία με Venclxyto. Πιείτε την ίδια ποσότητα νερού (τουλάχιστον 1,5 με 2 λίτρα την ημέρα) δύο ημέρες πριν και κατά την ημέρα που γίνεται η αύξηση της δόσης σας.

Εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι διατρέχετε κίνδυνο για TLS, μπορεί να νοσηλευτείτε, ώστε να σας δοθούν επιπλέον υγρά ενδοφλεβίως, εάν χρειαστεί, να κάνετε πιο συχνά αιματολογικές εξετάσεις και να παρακολουθείστε για ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό γίνεται για να δείτε εάν μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ασφάλεια.

### **Εάν έχετε ΟΜΑ**

Είναι πολύ σημαντικό να πίνετε άφθονο νερό όταν παίρνετε το Venclxyto, ειδικά όταν ξεκινάτε τη θεραπεία και αυξάνετε τη δόση σας. Η κατανάλωση νερού θα βοηθήσει στην απομάκρυνση των προϊόντων διάσπασης των καρκινικών κυττάρων από το αίμα σας μέσω των ούρων σας. Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα σας χορηγήσει υγρά στη φλέβα, εάν χρειαστεί, εάν βρίσκεστε στο νοσοκομείο για να διασφαλιστεί ότι αυτό θα συμβεί.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Venclxyto από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Venclxyto από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας ή πηγαίνετε στο νοσοκομείο αμέσως. Πάρτε μαζί σας τα δισκία και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Venclxyto**

- Εάν έχουν περάσει λιγότερες από 8 ώρες από την ώρα που συνήθως παίρνετε τη δόση σας, πάρτε τη το συντομότερο δυνατόν.
- Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 8 ώρες από την ώρα που συνήθως παίρνετε τη δόση σας, μην πάρετε τη δόση εκείνη την ημέρα. Επιστρέψτε στο κανονικό σας δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Εάν δεν είστε σίγουροι μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Μην σταματήσετε να παίρνετε το Venclxyto**

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, εκτός και εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο:

### **Σύνδρομο λύσης όγκου (συχνές - μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

Σταματήστε να παίρνετε Venclxyto και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα του TLS:

- πυρετό ή ρίγη
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία ή έμετος)
- αίσθημα σύγχυσης
- αίσθημα δυσκολίας στην αναπνοή
- μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό
- σκούρα ή θολά ούρα

- αίσθημα ασυνήθιστης κόπωσης
- μυϊκό πόνο ή άβολες αρθρώσεις
- σπασμοί ή επιληπτικές κρίσεις
- κοιλιακό άλγος και διάταση

**Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία) και λοιμώξεις** (πολύ συχνές - μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Venclxyto ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τις αιματολογικές σας εξετάσεις. Ο χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Τα σημεία λοίμωξης μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, αίσθημα αδυναμίας ή σύγχυσης, βήχα, πόνο ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και ενδέχεται να οδηγήσουν σε θάνατο. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:**

#### **Για ασθενείς με ΧΛΑ**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πνευμονία
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος – τα σημεία περιλαμβάνουν συνάχι, πονόλαιμο ή βήχα
- διάρροια
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία ή έμετος)
- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα κόπωσης

Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν

- μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων
- μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται λεμφοκύτταρα
- αυξημένα επίπεδα καλίου
- αυξημένα επίπεδα ενός άλατος (ηλεκτρολύτη) του σώματος, που ονομάζεται φωσφορικό άλας
- μειωμένα επίπεδα ασβεστίου

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- σοβαρή λοίμωξη στο αίμα (σηψαιμία)
- ουρολοίμωξη
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)

Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης
- αυξημένα επίπεδα ουρίας

#### **Για ασθενείς με ΟΜΑ**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία ή έμετος)
- διάρροια
- πληγές στο στόμα
- αίσθηση κούρασης ή αδυναμίας
- λοίμωξη των πνευμόνων ή του αίματος
- μειωμένη όρεξη
- πόνος στις αρθρώσεις
- ζάλη ή λιποθυμία
- πονοκέφαλος
- δύσπνοια

- αιμορραγία
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- ουρολοίμωξη
- απώλεια βάρους
- πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος)

Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν

- χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- χαμηλότερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- υψηλότερο επίπεδο ολικής χολερυθρίνης
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- χολόλιθοι ή λοίμωξη της χοληδόχου κύστης

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Venclyxto**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ και στην κυψέλη μετά το EXP.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Venclyxto**

Η δραστική ουσία είναι το venetoclax.

- Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg venetoclax.
- Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg venetoclax.
- Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg venetoclax.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Στον πυρήνα του δισκίου: κοποβιδόνη (Κ 28), πολυσορβικό 80 (Ε433), κolloειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου (Ε551), άνυδρο υδροξυφωσφορικό ασβέστιο (Ε341 (ii)), νάτριο στεατυλοφουμαρικό.

Στην επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

- Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), πολυβινυλαλκοόλη (E1203), τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521), τάλκης (E553b).
- Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), πολυβινυλαλκοόλη (E1203), τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521), τάλκης (E553b).
- Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), πολυβινυλαλκοόλη (E1203), τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521), τάλκης (E553b).

### **Εμφάνιση του Venclyxto και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Venclyxto 10 mg είναι υποκίτρινο, στρογγυλό, διαμέτρου 6 mm, με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 10 στην άλλη.

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Venclyxto 50 mg είναι μπλε, επίμηκες, μήκους 14 mm, με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 50 στην άλλη.

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Venclyxto 100 mg είναι υποκίτρινο, επίμηκες, μήκους 17,2 mm, με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 100 στην άλλη.

Τα δισκία Venclyxto διατίθενται σε κυψέλες, οι οποίες συσκευάζονται στα κουτιά ως εξής:

Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

- 10 δισκία (5 κυψέλες, κάθε μία με 2 δισκία)
- 14 δισκία (7 κυψέλες, κάθε μία με 2 δισκία)

Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

- 5 δισκία (5 κυψέλες, κάθε μία με 1 δισκίο)
- 7 δισκία (7 κυψέλες, κάθε μία με 1 δισκίο)

Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

- 7 δισκία (7 κυψέλες, κάθε μία με 1 δισκίο)
- 14 δισκία (7 κυψέλες, κάθε μία με 2 δισκία)
- 112 (4 x 28) δισκία (4 κουτιά των 7 κυψελών, κάθε μία με 4 δισκία).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **България**

АбВи ЕООД  
Тел:+359 2 90 30 430

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

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

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

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

**Eesti**  
AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

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

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

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

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

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

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

**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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

## Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

**Για να ακούσετε ή να ζητήσετε ένα αντίγραφο αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης σε <γραφή Braille>, σε <μεγάλη εκτύπωση> ή <ηχογραφημένο>, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας.**