

VENTOFRA

FRAPHARMA

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

ANNEXE je

**RÉSUMÉ DE PRODUIT
CARACTÉRISTIQUES**

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

VENEFRA 10 mg comprimés pelliculés

VENEFRA 50 mg comprimés pelliculés

VENEFRA 100 mg pelliculé comprimés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

VENEFRA dix mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient. contient dix mg de vénétoclax.

VENEFRA 50 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient. contient 50 mg de vénétoclax.

VENEFRA 100 mg pelliculé comprimés

Chaque comprimé pelliculé contient 100

mg de vénétoclax. Pour le complet

liste. liste de excipients, voir voir

section. section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

VENEFRA en association avec l'obinutuzumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de précédemment traité chronique

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

lymphocytaire leucémie (LLC) (voir section.section 5.1).

VENEFRA en association avec le rituximab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui avoir reçu à moins un avant thérapie.

VENEFRA monothérapie est indication pour le traitement.traitement de LLC :

- en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53* chez les patients adultes inadaptés ou avoir échoué. échoué un Cellule B récepteur voie. voie inhibiteur ou
- en l'absence de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients adultes en échec aux deux chimio-immunothérapie et un Cellule B récepteur voie. voie inhibiteur.

VENEFRA en association avec un agent hypométhylant est indiqué dans le traitement des patients adultes.avec nouvellement. nouveau diagnostiqué aigu myéloïde leucémie (AML) OMS sont inéligible pour intensif chimiothérapie.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

3.2 Posologie et méthode. méthode de administration

Le traitement par vénétoclax doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux. Les patients traités par vénétoclax peuvent développer un syndrome de lyse tumorale (TLS). Information décrit imprimer ce section, y compris risque évaluation, prophylactique mesures,

Le calendrier de titration de la dose, la surveillance en laboratoire et les interactions médicamenteuses doivent être suivis pour prévenir et réduire. réduire le risque de TLS.

Posologie

Chronique lymphocytaire leucémie

Calendrier de titration de dose

La dose initiale est de 20 mg de vénétoclax une fois par jour pendant 7 jours.

La dose doit être augmentée progressivement sur un période.période de 5 semaines semaines en haut grand le quotidiennement. quotidiennement dose.dose de 400 mg comme montré imprimer Tableau d'abord.

Tableau d'abord: Dose augmenter. augmenter calendrier de calendrier imprimer patients. patients avec LLC

Semain e	Vénétoclax quotidiennement quotidiennement dose.dose
d'abord	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Le programme de titration de dose sur 5 semaines est conçu pour réduire progressivement la charge tumorale (réduction de la masse tumorale) et diminuer le risque de TLS.

Vénétoclax imprimer combinaison avec obinutuzumab

Le vénétoclax est administré pour un total de 12 cycles, chaque cycle comprend 28 jours : 6 cycles en combinaison avec l'obinutuzumab, suivi. suivi par 6 cycles de vénétoclax comme un célibataire agent.agent.

Administrateur obinutuzumab 100 mg sur Faire du vélo d'abord Jour d'abord, suivi. suivi par 900mg lequel couture beige administré le jour 1 ou le jour 2. Administrer 1 000 mg les jours 8 et 15 du cycle 1 et le jour 1 de chaque subséquent 28 jours faire du vélo, pour un total. total de 6 cycles.

Commencer le 5 semaines vénétoclax titration de dose calendrier de calendrier (voir Tableau d'abord) sur Faire du vélo d'abord Jour 22 et le truc à travers Faire du vélo 2 Jour 28.

Après terminer le titration de dose calendrier, le recommandé dose.dose de vénétoclax est 400 mg une fois. une fois quotidiennement à partir de Faire du vélo 3 Jour d'abord de obinutuzumab grand le dernier. dernier jour de Faire du vélo douzième.

Post-titrage dose.dose pour vénétoclax imprimer combinaison avec rituximab

Le recommandé dose.dose de vénétoclax imprimer combinaison avec rituximab est 400 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (voir section.section 5.1 pour détails.détails de le combinaison régime).

Administrer le rituximab une fois que le patient a terminé le schéma de

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

titration de dose et a reçu le recommandé quotidiennement. quotidiennement
dose.dose de 400 mg vénétoclax pour 7 jours. jours.

Vénétoclax est pris pour 24 mois mois depuis Faire du vélo d'abord Jour d'abord de
rituximab (voir section.section 5.1).

Post-titrage dose.dose pour vénétoclax monothérapie

Le recommandé dose.dose de vénétoclax est 400 mg une fois. une fois
quotidiennement. quotidiennement. Traitement est a continué jusqu'à maladie
progression ou Non plus longtemps. plus longtemps toléré par le patiente.
patiente.

Aigu myéloïde leucémie

Le schéma posologique recommandé pour le vénétoclax (y compris la

titration de la dose) est présenté dans le tableau 2. Tableau 2 : Dose

augmenter. augmenter calendrier de calendrier imprimer patients.

patients avec LBC

Jour	Vénétoclax quotidiennement . quotidiennement dose.dose
d'abord	100 mg
2	200 mg
3 et au- delà	400 mg

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

L'azacitidine doit être administrée à raison de 75 mg/m² de surface corporelle (BSA), soit par voie intraveineuse, soit par voie intraveineuse. par voie sous-cutanée sur Jours 1-7 de chacun. chacun 28 jours cycle.cycle début.début sur Faire du vélo d'abord Jour d'abord.

Décitabine devrait. devrait beige administré à 20 mg/m² de BSA par voie intraveineuse sur Jours 1-5 de chacun. chacun 28 jours cycle.cycle début.début sur Faire du vélo 1 Jour 1.

L'administration du vénétoclax peut être interrompue si nécessaire pour la prise en charge des toxicités hématologiques et sanguines.compter. compter récupération. récupération (voir Tableau 6).

Vénétoclax, imprimer combinaison avec un hypométhylation agent, devrait. devrait beige a continué jusqu'à maladieprogression ou inacceptable toxicité. est observé.

La prévention de tumeur lyse syndrome.syndrome (TLS)

Les patients traités par vénétoclax peuvent développer un SLT. La section appropriée ci-dessous doit être référée grand pour spécifique. spécifique détails.détails sur gestion par maladie indiquer.

Chronique lymphocytaire leucémie

Le vénétoclax peut provoquer une réduction rapide de la tumeur et présente donc un risque de SLT au cours des 5 premières semaines. phase de titration de la dose chez tous les patients atteints de LLC, quelle que soit la charge tumorale et les autres patients caractéristiques. Les modifications des électrolytes compatibles avec le TLS qui nécessitent une prise en charge rapide

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

peuvent survenir dès 6 à 8 heures après la première dose de vénétoclax et à chaque augmentation de dose. Patient-spécifique. spécifiques facteurs pour niveau de TLS risque devrait être évalué et prophylactique hydratation. hydratation et des antihyperuricémiques doivent être administrés aux patients avant la première dose de vénétoclax afin de réduire le risque de TLS.

Le risque de TLS est un continuum basé sur de multiples facteurs, notamment les comorbidités, notamment fonction rénale (créatinine, débit de filtration glomérulaire [ClCr] <80 ml/min), et tumeur avancée. Splénomégalie peut contribuer au risque global de TLS. Le risque peut diminuer à mesure que la tumeur s'aggrave sous traitement. traitement (voir section 4.4).

Avant d'instaurer le vénétoclax, une évaluation de la charge tumorale, y compris une évaluation radiographique (p. ex., tomographie assistée par ordinateur), doit être effectuée pour tous les patients. Des tests de chimie (potassium, acide urique, phosphore, calcium, et créatinine) devraient être revus et les anomalies corrigées.

Le tableau 3 ci-dessous décrit la prophylaxie et la surveillance recommandées par TLS pendant le traitement par vénétoclax basé sur la détermination de la charge tumorale à partir des données des études cliniques (voir rubrique 4.4). En outre, toutes les comorbidités des patients doivent être prises en compte pour une prophylaxie et une surveillance adaptées au risque, soit ambulatoire ou en hospitalisation.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Tableau 3 : Recommandé TLS prophylaxie basé.basé sur tumeur accablé imprimer patients.
patients avec LLC

Tumeur accablé		Prophylaxie		Chimie sanguine surveillance ^{c,d}
		Hydratation ^{un}	Anti-hyperuricémi-ques ^b	Réglage et fréquence de avis, évaluations
Faible	Tous LN <5 cm ET ANS <25 x10 ⁹ /L	Oral (1,5-2 L)	Allopurinol	Ambulatoire • Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : Pré-dose, 6 grand 8 heures, 24 heures • Pour une dose ultérieure augmente : Pré-dose
Moyen	N'importe lequel LN 5 cm grand <10cm OU ANS ≥25 x10 ⁹	Oral (1,5-2 L) et considère	Allopurinol	Ambulatoire • Pour la première dose de 20

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

	/L	r suppléme ntaire. suppléme ntaire intravein eux		mg et 50 mg : Pré-dose, 6 grand 8 heures, 24 heures • Pour une dose ultérieure augmente : Pré-dose • Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : Considérer hospitalisatio n pour patients. patients avec ClCr <80 ml/min ; voir voir ci- dessouspour le suivi dans hôpital
Haut	N'importe lequel LN ≥10 cm OU NLA ≥25 x10 ⁹ /LET	Oral (1,5-2 L) et intraveineus e(150-200	Allopurinol; considérer rasburicase si acide urique de	À l'hôpital • Pour la première dose de 20

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

	n'importe quel. n'importe quel LN ≥5 cm	ml/h comme toléré)	base est élevé	mg et 50 mg : Pré-dose, 4, 8, douzième et 24 heures Ambulatoire • Pour une dose ultérieure augmente : Pré- dose, 6grand 8 heures, 24 heures
--	---	--------------------------	----------------	---

ANS = absolu lymphocytes compter; compter; ClCr = créatinine autorisation; LN = lymph. lymph. nœud.

^aInstruire _ patients. patients grand boire. boire l'eau l'eau quotidiennement. quotidiennement
départ 2 jours jours avant et tout au long de le titration de dose phase, spécifiquement avant
et les jours d'administration au début et à chaque augmentation de dose ultérieure.

Administer par voie intraveineuse hydratation. hydratation pour toute patiente. patiente

OMS ne peut pas. ne peut pas tolérance oral hydratation.

^bDémarrer _ allopurinol ou xanthine oxydase inhibiteur 2 grand 3 jours jours avant grand
initiation de vénétoclax.

^c Évaluer les paramètres chimiques du sang (potassium, acide urique, phosphore, calcium
et créatinine) ; examen en temps réel. ^d Lors des augmentations de dose ultérieures,
surveiller la chimie du sang après 6 à 8 heures et après 24 heures pour les patients qui le
truc grand beige à risque de TLS.

Dose modifications pour tumeur lyse syndrome syndrome et autre toxicités
Chronique lymphocytaire leucémie

Une interruption du traitement et/ou une réduction de la dose en cas de
toxicité peuvent être nécessaires. Voir le Tableau 4 et le Tableau 5 pour
recommandé dose. dose modifications pour toxicités lié. grand vénétoclax.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Tableau 4 : Recommandé vénétoclax dose.dose modifications pour toxicités ^{un} imprimer LLC

Événement	Occurrence	Action
Lyse tumorale syndrome		
Sang chimie changements. changementsou symptôme évocateur de TLS	N'importe lequel	Retenir le suivant jours dose. Si résolu.résolu dans 24 grand 48 heures de dernier. dernier dose, reprendre. reprendre à le Pareil pareil dose.
		Pour tout changement dans la chimie du sang, il faut plus charbon 48 heures grand résoudre, reprendre. reprendre à un réduit.réduit dose.dose(voir Tableau 5).
		Pour tout événement de TLS clinique, ^b reprendre à un réduit.réduit dose.dose suivant résolution.résolution (voir Tableau 5).
Non hématologique toxicités		
Grade 3 ou 4 non-hématologique toxicités	1 ^{er} occurrence.occurrence	Interrompre vénétoclax. Une fois que la toxicité est passée au grade 1 ou ligne de base. niveau, vénétoclax thérapie couture beige repris. repris à le Pareil pareil dose. Non dose.dose modification.modificationest requis.
	2ème - et subséquent occurrences	Interrompre vénétoclax. Théo Doi dose.dose réduction.réduction directives. imprimer Tableau 5 quandCV traitement.traitement avec vénétoclax

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

		après résolution. Une réduction de dose plus importante peut survenir à la discrétion du médecin.
Hématologique toxicités		
Grade 3 neutropénie avec infection ou fièvre; ou Hématologique de grade 4 toxicités (sauf lymphopénie)	1 ^{er} occurrence	Interrompre vénétoclax. Pour réduire les risques d'infection associés à neutropénie, stimulation des colonies de granulocytes facteur (G-CSF) peut être administré avec vénétoclax si analysé. Une fois la toxicité a résolu. grand Grade d'abord ou ligne de base. niveau, vénétoclax thérapie continue beige reprise. reprise à la même dose.
	2 ^{ème} - et subséquent occurrences	Interrompre vénétoclax. Envisager d'utiliser le G-CSF comme indiqué. Théorie Doi dose. dose réduction. réduction directives. imprimer Tableau 5 quand reprendre le traitement par vénétoclax après résolution. UN plus grand. dose. dose réduction. réduction peut se produire à la discrétion du médecin.
Envisager d'arrêter le vénétoclax chez les patients qui nécessitent des réductions de dose à moins de 100 mg pendant plus de 2 semaines. semaines. ^a indésirables réactions. réactions étaient notées en utilisant NCI CTCAE version 4.0. ^b Clinique TLS était défini. défini comme laboratoire TLS avec clinique. clinique conséquences. conséquences telles que aiguë rénale. rénale échec, cardiaque.		

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

cardiaque arythmies, ou convulsions et/ou soudainement la mort. la mort (voir section.section 4.8).

Tableau 5 : Dose modification.modification pour TLS et autre toxicités pour patients. patients avec LLC

Dose à l'interrup tion(mg)	Redémarr er la dose (mg^a)
40 0	300
30 0	200
20 0	100
10 0	50
50	20
20	dix
^{un} Le modifié. modifié dose.dose devrait. devrait beige a continué pour d'abord semaine avant en augmentant le dose.	

Pour les patients ayant subi une interruption du traitement pendant plus d'une semaine au cours des 5 premières semaines de Lors de la titration de la dose ou plus de 2 semaines après la fin de la phase de titration de la dose, le risque de SLT doit être réévalué pour déterminer si un redémarrage à une dose réduite est nécessaire (par exemple, tous ou certains niveaux du titration de dose ; voir voir Tableau 5).

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Aigu myéloïde leucémie

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

mesures répertorié ci-dessous devrait. devrait beige suivi :
Tous patients. patients devrait. devrait avoir blanc du sang. du sang cellule.cellule compter.
compter $<25 \times 10^9 / l$ avant grand initiation de vénétoclax et
cytoréduction avant grand traitement.traitement couture beige requis.

Tous les patients doivent être correctement hydratés et recevoir des agents antihyperuricémiques avant le début du traitement.d'abord dose.dose de vénétoclax et pendant titration de dose phase.

Évaluez la chimie du sang (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) et corrigezpréexistant irrégularités avant grand initiation de traitement.traitement avec vénétoclax.

Moniteur du sang. du sang chimies pour TLS à pré-dose, 6 grand 8 heures après chacun. chacun nouveau dose.dose pendant le titrage et 24 heures après atteindre.atteindre finale.finale dose.

Pour les patients présentant des facteurs de risque de TLS (par exemple, blastes circulants, charge élevée d'implication de leucémie) imprimer os. os moelle élevé prétraitement lactate déshydrogénase [LDH] les niveaux, ou réduit.réduit rénal. rénal fonction) des mesures supplémentaires doivent être envisagées, notamment une surveillance accrue en laboratoire et une réduction vénétoclax commençant dose.

Surveillez fréquemment la numération globulaire jusqu'à la résolution des cytopénies. Modifications et interruptions de doseLes cytopénies dépendent du statut de rémission. Modifications posologiques du vénétoclax en cas d'effets indésirables réactions.réactions sont fourni. fourni imprimer Tableau 6.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Tableau 6 : Recommandé dose.dose modifications pour négatif réactions dans LBC

Négatif Réaction	Occurrence	Dosage Modification
Hématologique Négatif Réactions		
Neutropénie de grade 4 (FACILITER < 500/microlitre) avec ou sans fièvre ou infection; ou 4e année	Occurrence avant grand atteindre.atteindre rémission ^{un}	Imprimer la plupart.la plupart instances, exigible pas interrompre.interrompre vénétoclaxen association avec l'azacitidine ou la décitabine en raison de cytopénies avant d'atteindre remise.
thrombocytopénie (nombre de plaquettes <25× 10 ³ /microlitre)	Apparu pour la première fois après atteindre.atteindre remise et durable. durable à moins 7 jours jours	Retarder le cycle suivant de vénétoclax association avec l'azacitidine ou la décitabine et surveiller la formule sanguine. Administrateur facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G- LCR) si analysé pour la neutropénie.Après résolution en 1re ou 2e année, reprendre vénétoclax à le Pareil pareil dose.dose imprimer combinaison avec azacitidine ou décitabine.
	Occurrences ultérieures dans cycles après réalisation remise et durable. durable 7 jours jours ou plus	Retarder le cycle suivant de vénétoclax association avec l'azacitidine ou la décitabine et surveiller la formule sanguine. Administrer le G-CSF si concernant indication pour neutropénie.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

	longtemps. plus longtemps	Après résolution en 1 ^{re} ou 2 ^e année, reprendre vénétoclax à la même dose en association avec de l'azacitidine ou de la décitabine, et réduit vénétoclax durée.durée par 7 jours jours pendant chacun. chacun de les cycles suivants, comme 21 jours plutôt de 28 jours. jours. Se référer à la prescription d'azacitidine informations.informations pour supplémentaire. supplémentaire informations.
Non hématologique Négatif Réactions		
Grade 3 ou 4 non-hématologique toxicités	N'importe lequel occurrence.occurrence	Interrompre vénétoclax si pas résolu.résolu avecfavorable prendre soin. Sur résolution.résolution grand la note.la note d'abord ou ligne de base. niveau, reprendre. reprendre vénétoclax à le Pareil pareil dose.
aConsidérez _ os. os moelle. moelle évaluation.		

Dose modifications pour utiliser avec CYP3A inhibiteurs.

L'utilisation concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A augmente le vénétoclax exposition (c.-à-d. C_{max} et AUC) et peut augmenter le risque de TLS au début et pendant la titration de dose phase.phase et pour autre toxicités (voir section.section 4.5).

Imprimer patients. patients avec LLC, concomitamment utiliser de vénétoclax

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

avec fort.fort CYP3A inhibiteurs. est contre-indiqué à initiation et pendant le titration de dose phase.phase (voir sections 4.3, 4.4, et 4.5).

Chez tous les patients, si un inhibiteur du CYP3A doit être utilisé, suivre les recommandations de prise en charge médicamenteuse. interactions médicamenteuses résumées dans le tableau 7. Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter tout signe de toxicités et la dose devra peut-être être davantage ajustée. La dose de vénétoclax utilisée avant initialisation le CYP3A inhibiteur devrait. devrait beige repris. repris 2 grand 3 jours jours après cesser de le inhibiteur (voir sections 4.3, 4.4 et 4.5).

Tableau 7: Gestion de potentiel. vénétoclax interactions avec CYP3A inhibiteurs.

Inhibiteurs	Phase	LLC	LBC
CYP3A fort inhibiteur	Initiation et dose-titrage phase.phase	Contre-indiqué	Jour d'abord – dix mg Jour 2 – 20 mg Jour 3 – 50 mg Jour 4 – 100 mg ou moins.moins
	Dose quotidienne constante (Après titration de dosephase)	Réduire la dose de vénétoclax à 100 mg ou moins (ou d'au moins 75 % si déjà modifié pour d'autres les raisons)	
CYP3A modéré inhibiteur ^{un}	Tous	Réduire la dose de vénétoclax par à moins 50%	

^a Chez les patients atteints de LLC, éviter l'utilisation concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs modérés du CYP3A à initiation et pendant le titration de dose phase. Considérer alternative médicinal. médicinal des produits ou réduire. réduire le vénétoclax dose.dose comme décrit imprimer ce tableau.tableau.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Manqué dose.dose

Si un patient oublie une dose de vénétoclax dans les 8 heures suivant l'heure habituelle de la prise, il doit prendre la dose oubliée dès que possible le même jour. Si un patient oublie une dose de plus de 8 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre le schéma posologique habituel le suivant jour.

Si un patient vomit après l'administration, aucune dose supplémentaire ne doit être prise ce jour-là. Le prochain prescrit dose.dose devrait. devrait être pris à le habituel. habituel temps temps le suivant jour.

Spécial populations

Âgé

Non spécifique. spécifique dose.dose ajustement est requis.obligatoire pour âgé patients. patients (vieilli ≥ 65 ans) (voir section.section 5.1).

Rénal déficience

Les patients présentant une fonction rénale réduite ($\text{ClCr} < 80 \text{ ml/min}$) peuvent nécessiter une prophylaxie plus intensive et surveillance surveillance grand réduire. réduire le risque de TLS à initiation et pendant le titration de dose phase.phase (voir "La prévention du syndrome de lyse tumorale (TLS) » ci-dessus). Le vénétoclax doit être administré aux patients atteints de insuffisance rénale ($\text{ClCr} \geq 15 \text{ ml/min}$ et $< 30 \text{ ml/min}$) uniquement si le bénéfice dépasse le risque et les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe de toxicité dû à un risque accru de SLT (voir rubrique 4.4).

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

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

Hépatique déficience

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée doit être surveillé plus étroitement pour déceler tout signe de toxicité au début et pendant la titration de dose phase. phase (voir paragraphe 4.8).

Une réduction de la dose d'au moins 50 % tout au long du traitement est recommandée chez les patients atteints de insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Ces patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter tout signe de toxicité (voir section. section 4.8).

Pédiatrique population. population

La sécurité et l'efficacité du vénétoclax chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Non données. données sont disponible disponible.

Méthode de administration

VENEFRA, les comprimés pelliculés sont destinés à une utilisation orale. Les patients doivent être incités à avaler les comprimés le tout avec de l'eau à peu près à la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être pris avec un repas afin d'éviter tout risque de manque d'efficacité (voir rubrique 5.2). Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés, ou cassé avant avaler.

Pendant la phase de titration de la dose, le vénétoclax doit être pris le

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

matin pour faciliter les analyses de laboratoire. surveillance.

Les produits à base de pamplemousse, d'oranges de Séville et de carambole (carambole) doivent être évités pendant le traitement. avec vénétoclax (voir section. section 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité grand le actif substance. substance ou grand n'importe quel. n'importe quel de le excipients répertorié imprimer section. section 6.1.

Chez les patients atteints de LLC, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A au début et pendant la titration de dose phase. phase (voir sections 4.2 et 4.5).

Imprimer tous les patients, concomitamment utiliser de les préparatifs contenant St. Jean moût (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utiliser

Tumeur lyse syndrome. syndrome

Un syndrome de lyse tumorale, incluant des événements mortels et une insuffisance rénale nécessitant une dialyse, est survenu chez patients. patients traité avec vénétoclax (voir section. section 4.8).

Le vénétoclax peut provoquer une réduction rapide de la tumeur et présente donc un risque de SLT au début et pendant la phase de titration de la dose. Modifications des électrolytes compatibles avec TLS qui nécessitent une gestion rapide peut. peut se produire. se produire comme tôt comme 6 grand 8 heures suivant le d'abord dose. dose de vénétoclax et à chacun. chacun dose. dose

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

augmenter.

Au cours de la surveillance post-commercialisation, des TLS, y compris des événements mortels, ont été rapportés après un seul Dose de 20 mg de vénétoclax. Les informations décrites à la section 4.2, y compris l'évaluation des risques, mesures prophylactiques, calendrier de titration et de modification de la dose, surveillance en laboratoire et médicaments interactions devrait. devrait beige suivi. suivi grand prévenir. prévenir et réduire. réduire le risque de TLS.

Le risque de SLT est un continuum basé sur de multiples facteurs, notamment les comorbidités (en particulier réduit. réduit rénal. rénal fonction), tumeur accablé et splénomégalie imprimer LLC.

Tous les patients doivent être évalués pour déterminer leur risque et doivent recevoir une prophylaxie appropriée contre le SLT, y compris hydratation et anti-hyperuricémiques. La chimie du sang doit être surveillée et toute anomalie géré rapidement. Mesures plus intensives (hydratation intraveineuse, surveillance fréquente, hospitalisation) doit être utilisée à mesure que le risque global augmente. Le traitement doit être interrompu si nécessaire ; quand redémarrage vénétoclax, dose.dose modification.modification orientation. orientation devrait. devrait beige suivi. suivi (voir Tableau 4 et Tableau 5). Le mode d'emploi. mode d'emploi pour "La prévention de tumeur lyse syndrome.syndrome (TLS)" devrait. devrait beige suivi. suivi (voir section.section 4.2).

L'utilisation concomitante de ce médicament avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A augmente vénétoclax exposition.exposition et couture augmenter. augmenter le risque pour TLS à initiation et pendant le titration de dose phase.phase

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

(voir articles 4.2 et 4.3). Aussi, inhibiteurs. de P-gp ou BCRP couture augmenter. augmenter vénétoclax exposition.exposition (voir section.section 4.5).

Neutropénie et infections.infections

Chez les patients atteints de LLC, une neutropénie de grade 3 ou 4 a été rapportée chez des patients traités par vénétoclax en combinaison études avec rituximab ou obinutuzumab et imprimer monothérapie études (voir section.section 4.8).

Chez les patients atteints de LMA, une neutropénie de grade 3 ou 4 est fréquente avant le début du traitement. Le neutrophileles numérations peuvent s'aggraver avec le vénétoclax en association avec un agent hypométhylant. La neutropénie peut se reproduire avec subséquent cycles de thérapie.

Une formule sanguine complète doit être surveillée tout au long de la période de traitement. Interruptions de dose ou réductions sont recommandé pour patients. patients avec sévère.sévère neutropénie (voir section.section 4.2).

Des infections graves, y compris des sepsis d'issue fatale, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Une surveillance de tout signe et symptôme d'infection est nécessaire. Les infections suspectées doivent recevoir traitement rapide, y compris antimicrobiens, interruption ou réduction de la dose et utilisation de facteurs de croissance (par exemple, G-CSF) comme approprié (voir section.section 4.2).

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Immunisation

L'innocuité et l'efficacité de la vaccination avec des vaccins vivants atténués pendant ou après le vénétoclax la thérapie n'a pas été étudiée. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement et après jusqu'à Cellule B récupération.

CYP3A inducteurs

Co-administration de CYP3A4 inducteurs peut conduire à un grand diminué vénétoclax exposition et par conséquent un risque de manque d'efficacité. Utilisation concomitante de vénétoclax avec des inducteurs forts ou modérés du CYP3A4 devrait être évitée (voir sections 4.3 et 4.5).

Femmes de maternité potentiel.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception très efficace pendant qu'elles prennent vénétoclax (voir section 4.6).

Excipients avec connu effet

Cette médecine contient moins de 23 mmol de sodium (23 mg) par tablette, ce qui est considéré comme "faible teneur en sodium".

4.5 Interaction avec autres médicaments et autres formes de médicaments

Le vénétoclax est principalement métabolisé

par le CYP3A. Agents qui peuvent modifier.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg
modifier vénétoclax plasma. concentré

CYP3A inhibiteurs.

Co-administration de 400 mg une fois par jour de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP, pour 7 jours chez 11 patients ont augmenté la C_{max} du vénétoclax à 2,3 fois et l'ASC à 6,4 fois. Co-administration de 50 mg une fois par jour de ritonavir, un puissant inhibiteur du CYP3A et de la P-gp, pendant 14 jours chez 6 sujets sains augmentation de la C_{max} du vénétoclax à 2,4 fois et de l'ASC de 7,9 fois. Par rapport au vénétoclax 400 mg Administré seul, en co-administration de 300 mg de posaconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A et de la P-gp, avec vénétoclax 50 mg et 100 mg pour 7 jours jours imprimer douzième patients. patients augmenté. augmenté vénétoclax C_{max} _ grand 1,6 fois et 1,9 fois, et AUC grand 1,9 fois et 2,4 fois, respectivement. Co-administration de vénétoclax avec autre fort.fort CYP3A4 inhibiteurs. est prédit grand augmenter. augmenter vénétoclax AUC par sur moyenne 5.8- grand 7,8 fois.

Pour patients. patients exiger concomitamment utiliser de vénétoclax avec fort.fort CYP3A inhibiteurs. (par exemple, l'itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, ritonavir) ou inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple, ciprofloxacine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil), le dosage du vénétoclax doit être administré conformément au tableau 7. Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour déceler tout signe de toxicité. et la dose devra peut-être être davantage ajustée. La dose de vénétoclax utilisée avant le début du traitement CYP3A inhibiteur devrait. devrait beige repris. repris 2 grand 3 jours jours après cesser de le inhibiteur (voir section.section 4.2).

Les produits à base de pamplemousse, d'oranges de Séville et de carambole (carambole) doivent être évités pendant le traitement.avec vénétoclax

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

comme ils contiennent des inhibiteurs de CYP3A.

P-gp et inhibiteurs de BCRP

Le vénétoclax est un substrat pour la P-gp et la BCRP. Co-administration d'une dose unique de 600 mg de la rifampicine, un inhibiteur de la P-gp, chez 11 sujets sains a augmenté la C_{max} du vénétoclax de 106 % et l'ASC de 78%. Concomitant utiliser de vénétoclax avec P-gp et BCRP inhibiteurs. à initiation et pendant la titration de dose phase. phase devrait être évitée; si un P-gp et BCRP inhibiteur doit être utilisé, les patients devraient être surveillés de près. de près pour des signes de toxicité (voir section 4.4).

CYP3A inducteurs

Co-administration de 600 mg une fois par jour de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A, pendant 13 jours sur 10 les sujets sains ont diminué la C_{max} du vénétoclax de 42 % et l'ASC de 71 %. Utilisation concomitante de vénétoclax avec de puissants inducteurs du CYP3A (par exemple, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) ou modérés du CYP3A Les inducteurs (par exemple, le bosentan, l'éfavirenz, l'étravirine, le modafinil, la nafcilline) doivent être évités. Alternative Des traitements avec une induction moindre du CYP3A doivent être envisagés. Préparations contenant du St. millepertuis sont contre-indiquées pendant le traitement avec vénétoclax, comme l'efficacité thérapeutique peut être réduite (voir section 4.3).

Azithromycine

Dans une étude d'interaction médicamenteuse menée chez 12 sujets sains, co-administration de 500 mg d'azithromycine le premier jour, suivi de 250 mg d'azithromycine une fois par jour pendant 4 jours, diminution de la C_{max} du

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

vénétoclax de 25 % et l'ASC de 35 %. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une utilisation à court terme de l'azithromycine lorsque administré en concomitance avec vénétoclax.

Gastrique acide réduire. réduire agents.agents

D'après une analyse pharmacocinétique de population, les agents réducteurs d'acide gastrique (p. ex., pompe à protons) des inhibiteurs, Récepteur H2 antagonistes antiacides) exigible pas affecter vénétoclax biodisponibilité.

Bile acide séquestrants

Co-administration de bile acide séquestrants avec vénétoclax est pas recommandé comme ce couture réduire. réduirele absorption.absorption de vénétoclax. Si un bile acide séquestrant est grand beige co-administré avec vénétoclax, leLe RCP du chélateur des acides biliaires doit être suivi pour réduire le risque d'interaction, et vénétoclax devrait. devrait beige administré à moins 4-6 heures après le séquestrant.

Agents que couture avoir leur plasma. concentré modifié par vénétoclax

Warfarine

Dans une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de trois volontaires sains, l'administration d'une dose unique de 400 mg Le vénétoclax associé à 5 mg de warfarine entraîne une augmentation de 18 % à 28 % de la Cmax et de l'ASC de la R-warfarine et S-warfarine. Étant donné que le vénétoclax n'a pas été dosé jusqu'à l'état d'équilibre, il est recommandé que l'organisme international normalisé rapport. rapport (INR) beige surveillé de près. de près imprimer patients. patients recevoir warfarine.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Substrats de P-gp, BCRP, et OATP1B1

Le vénétoclax est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1 *in vitro*. Dans une étude sur les interactions médicamenteuses, administration de un célibataire 100 mg dose.dose de vénétoclax avec 0,5 mg la digoxine, un P-gp substrat résultat imprimer une augmentation de 35 % de la Cmax de la digoxine et une augmentation de 9 % de l'ASC de la digoxine. Co-administration de médicaments étroits indexer les substrats thérapeutiques de la P-gp ou de la BCRP (par exemple, la digoxine, le dabigatran, l'évérolimus, le sirolimus) avec vénétoclax devrait. devrait beige éviter.

Si un substrat P-gp ou BCRP à index thérapeutique étroit doit être utilisé, il doit être utilisé avec prudence. Pour un substrat de P-gp ou de BCRP administré par voie orale sensible à l'inhibition dans le tractus gastro-intestinal (par exemple, dabigatran etexilate), son administration doit être séparée de celle du vénétoclax, car beaucoup comme possible grand minimiser un potentiel. interaction.

Si une statine (substrat de l'OATP) est utilisée en concomitance avec le vénétoclax, une surveillance étroite destoxité. est recommandé.

4.6 La fertilité, grossesse.grossesse et lactation

Femmes de maternité Potentiel/Contraception imprimer les femelles

Les femmes doivent éviter de tomber enceintes pendant qu'elles prennent VENEFRA et pendant au moins 30 jours après la fin du traitement.traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser un contraceptif très efficace. pendant le traitement par vénétoclax et pendant 30 jours après l'arrêt du traitement. Il est actuellement inconnu si le vénétoclax peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, et donc les femmes en utilisant

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

hormonal contraceptifs devrait. devrait ajouter un barrière.barrière méthode.

Grossesse

Sur la base d'études de toxicité embryo-fœtale chez l'animal (voir rubrique 5.3), le vénétoclax peut nuire au fœtus.quand administré grand enceinte. enceinte femmes.

Là sont Non adéquat et bien contrôlé données. données depuis le utiliser de vénétoclax imprimer enceinte. enceinte femmes. Étudeschez les animaux ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le vénétoclax n'est pas recommandé pendant grossesse.grossesse et imprimer femmes de maternité potentiel. pas en utilisant très efficace la contraception.

Allaitement maternel

On ne sait pas si le vénétoclax ou ses métabolites sont

excrétés dans le lait maternel.UN risque grand le enfant allaité

ne peut pas. ne peut pas beige exclu.

Allaitement maternel devrait. devrait beige cesser pendant

traitement.traitement avec VENEFRRA.La fertilité

Aucune donnée humaine sur l'effet du vénétoclax sur la fertilité n'est disponible. Basé sur la toxicité testiculaire dans chiens à des expositions pertinentes, la fertilité mâle peut être compromise par le traitement au vénétoclax(voir rubrique 5.3). Avant de commencer le traitement, des conseils sur la conservation du sperme peuvent être envisagés dans certains cas. mâle

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg
patients.

4.7 Effets sur capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. machines

VENEFRA n'a aucune influence ou aucune influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Fatigue et des étourdissements ont été rapportés chez certains patients prenant du vénétoclax et doivent être envisagés en cas de évaluer un les patients capacité. capacité grand conduire. conduire ou faire fonctionner. faire fonctionner machines.

4.8 Indésirable effets

Résumé de sécurité profil.profil

Chronique lymphocytaire leucémie

Le profil de sécurité global de VENEFRRA est basé sur les données de 758 patients atteints de LLC traités en clinique. études avec vénétoclax imprimer combinaison avec obinutuzumab ou rituximab ou comme en monothérapie. Le L'analyse de sécurité a inclus des patients de deux études de phase 3 (CLL14 et MURANO), de deux études de phase 2 études (M13-982 et M14-032) et une étude de phase 1 (M12-175). CLL14 a été randomisé, étude contrôlée dans laquelle 212 patients atteints de LLC et de comorbidités préalablement traités ont reçu vénétoclax en association avec l'obinutuzumab. MURANO était une étude randomisée et contrôlée menée dont 194 patients atteints de LLC précédemment traités ont reçu du vénétoclax en association avec du rituximab. Imprimer les études de phase 2 et de phase 1, 352 patients atteints de LLC préalablement traités, dont 212 patients avec Suppression 17p et 146 patients. patients qui avait a échoué un Récepteurs des cellules B voie. voie les inhibiteurs étaient traité avec vénétoclax monothérapie (voir section.section 5.1).

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Effets indésirables survenant le plus fréquemment ($\geq 20\%$), quel que soit leur grade, chez les patients recevant du vénétoclax. dans les études d'association avec l'obinutuzumab ou le rituximab, il y avait une neutropénie, une diarrhée et des troubles supérieurs. infection des voies respiratoires. Dans les études en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents étaient neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles, diarrhée, nausées, anémie, fatigue et troubles des voies respiratoires supérieures. tract. tract infection.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) chez les patients recevant du vénétoclax L'association avec l'obinutuzumab ou le rituximab était une pneumonie, un sepsis, une neutropénie fébrile et un SLT. Dans les études en monothérapie, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) étaient pneumonie et neutropénie fébrile.

Aigu myéloïde leucémie

Le profil de sécurité global de VENEFRA est basé sur les données de 314 patients atteints d'une maladie aiguë nouvellement diagnostiquée. leucémie myéloïde (LMA) traitée dans les études cliniques avec le vénétoclax en association avec un agent hypométhylant (azacitidine ou décitabine) (VIALE-A phase 3 randomisée et phase M14-358 d'abord non randomisés).

Dans l'étude VIALE-A, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$), quel que soit leur grade, les patients recevant du vénétoclax en association avec de l'azacitidine présentaient une thrombocytopénie, une neutropénie, neutropénie fébrile, nausées, diarrhée, vomissements, anémie, fatigue, pneumonie, hypokaliémie et diminué appétit.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients recevant du vénétoclax combinaison avec azacitidine

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

étaient fébrile neutropénie, pneumonie, la septicémie et hémorragie.

Dans l'étude M14-358, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$), quel que soit leur grade, les patients recevant du vénétoclax en association avec de la décitabine présentaient une thrombocytopénie, de la fièvre neutropénie, nausées, hémorragie, pneumonie, diarrhée, fatigue, étourdissements/syncope, vomissements, neutropénie, hypotension, hypokaliémie, diminué appétit, maux de tête, abdominal douleur, et anémie. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) étaient la neutropénie fébrile, la pneumonie, bactériémie et état septique.

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

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

Tabulé liste. liste de négatif réactions. réactions

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Fréquences sont défini. défini comme très commun. commun ($\geq 1/10$), commun. commun ($\geq 1/100$ grand $< 1/10$), rare ($\geq 1/1\ 000$ grand $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir de données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant gravité.

Chronique lymphocytaire leucémie

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec VENEFRRA, en association avec l'obinutuzumab, le rituximab, ou comme monothérapie

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

imprimer patients. patients avec LLC sont résumé imprimer Tableau 8.

Tableau 8 : Néfique drogues. drogues réactions.réactions signalé imprimer patients avec LLC traité avec vénétoclax

Système organe classe.classe	Fréquence	Tous note ^{un}	Grade ≥3 ^{une}
Infections et infestation s	Très commun. commun	Pneumonie Des voies respiratoires supérieures infection	
	Commun	État septique Urinaire tract. tract infection	État septique Pneumo nie Urinaire tract. tract infection Supérieur respiratoire. respiratoire tract. tract infection
Sang et lymphatique système. système troubles. troubles	Très commun. commun	Neutropén ie Anémie Lymphopé nie	Neutropé nie Anémie
	Commun	Fébrile neutropénie	Neutropénie fébrile Lymphopénie
	Très	Hyperkaliémie Hyperphosphat	

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Métabolisme et nutrition.alimentation troubles. troubles	commun. commun	émie Hypocalcémie	
	Commun	Tumeur lyse syndrome.syndrome Hyperuricémie	Tumeur lyse syndrome.syndrome Hyperkaliémie Hyperphosphatémie Hypocalcémie Hyperuricémie
Gastro-intestinal troubles. troubles	Très commun. commun	Diarrhée Vomissement Nausée Constipation	
	Commun		Diarrhée Vomissement Nausée
	Rare		Constipation
Troubles généraux et administration site conditions.	Très commun. commun	Fatigue	
	Commun		Fatigue
Enquêtes	Commun	Créatinine sanguine augmenté. augmenté	
	Rare		Sang créatinine augmenté. augmenté

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

^aOnly the highest frequency observed in the studies is reported (based on studies CLL14, MURANO, M13-982, M14-032, and M12-175).

Aigu myéloïde leucémie

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec VENEFRRA en association avec un médicament hypométhylant agent en patients. patients avec LBC sont résumé imprimer Tableau 9.

Tableau 9 : Néfique drogues. drogues réactions.réactions signalé imprimer patients avec LBC traité avec vénétoclax

Système organe classe.classe	Fréquence	Tous note ^{un}	Grade ≥3 ^{une}
Infections et infestation s	Très commun. commun	Pneumo nie ^b Sepsis ^b Urinaire tract. tract infection	Pneumon ie ^b Sepsis ^b
	Commun		Urinaire tract. tract infection
Sang et lymphatique système. système troubles. troubles	Très commun. commun	Neutropénie ^b Neutropénie fébrileAnémie ^b Thrombocytopénie ^b	Neutropénie ^b Neutropénie fébrileAnémie ^b Thrombocytopénie ^b
Métabolisme et nutrition.alime ntation	Très commun. commun	Hypokaliémie Diminué appétit	Hypokaliémie
	Commun	Tumeur lyse syndrome.syndrome	Diminué appétit

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

troubles. troubles	Rare		Tumeur lyse syndrome.syndrome
Système nerveux Troubles	Très commun. commun	Vertiges/sync ope ^b Mal de tête	
	Commun		Vertiges/syncope ^b
	Rare		Mal de tête
Vasculaire Troubles	Très commun. commun	Hypotensi on Hémorragi e ^b	Hémorragie ^b
	Commun		Hypotension
Respiratoire, thoracique, et médiastinal désordre. désordre	Très commun. commun	Dyspnée	
	Commun		Dyspnée
Gastro- intestinal troubles. troubles	Très commun. commun	Nausée Diarrhé e Vomiss ement Stomati te Abdominal douleur. douleur	
	Commun		Nausée Diarrhé e Vomissement
	Rare		Stomatite

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Hépatobiliaire Troubles	Commun	Cholécystite/lithiase biliaire ^b	Cholécystite/lithiase biliaire ^b
Appareil locomoteur troubles. troubles et	Très commun. commun	Arthralgie	
tissu conjonctif troubles. troubles	Rare		Arthralgie
Troubles généraux et administration site conditions.	Très commun. commun	Fatigue Asthénie	
	Commun		Fatigue Asthénie
Enquêtes	Très commun. commun	Poids diminué Sang bilirubine augmenté. augmenté	
	Commun		Poids diminué Sang bilirubine augmenté. augmenté
^a Seulement _ le le plus élevé. fréquence. fréquence observé. observé imprimer le les études sont signalé (basé sur études VIALE-A et M14-358). ^b Comprend multiple. multiple négatif réaction. réaction termes.			

Arrêt et dose. dose réductions exigible nuire réactions. réactions

Chronique lymphocytaire leucémie

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Des arrêts dus à des effets indésirables sont survenus chez 16 % des patients traités par vénétoclax combinaison avec obinutuzumab ou rituximab imprimer le LLC14 et MURANO études, respectivement. Imprimerle monothérapie études avec vénétoclax, 11% de patients. patients cesser exigible grand négatif réactions.

Des réductions de posologie dues à des effets indésirables sont survenues chez 21 % des patients traités par l'association. du vénétoclax et de l'obinutuzumab dans l'étude CLL14, chez 15 % des patients traités par l'association du vénétoclax et du rituximab dans l'étude MURANO et chez 14 % des patients traités par vénétoclax dans le monothérapie études.

Des interruptions de dose dues à des effets indésirables sont survenues chez 74 % des patients traités par l'association. du vénétoclax et de l'obinutuzumab dans l'étude CLL14 et chez 71 % des patients traités par le combinaison de vénétoclax et rituximab imprimer le MURANO étudier; étudier; le la plupart. la plupart commun. commun négatif réaction. réaction qui a conduit à l'interruption du traitement par le vénétoclax était la neutropénie (41 % et 43 % dans les études LLC14 et MURANO respectivement). Dans les études en monothérapie avec le vénétoclax, les interruptions de dose dues des effets indésirables sont survenus chez 40 % des patients ; l'effet indésirable le plus courant conduisant à l'administration interruption était neutropénie (5%).

Aigu myéloïde leucémie

Dans l'étude VIALE-A, des arrêts du vénétoclax en raison d'effets indésirables sont survenus chez 24 % des patients. patients traités par l'association de vénétoclax et d'azacitidine. Réductions de posologie du vénétoclax dues Des

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

effets indésirables sont survenus chez 2 % des patients. Interruptions de dose de vénétoclax en raison d'effets indésirables survenu chez 72% des patients. Parmi les patients ayant obtenu une clairance médullaire de la leucémie, 53 % subir des interruptions de dose pour un NAN <500/microlitre. L'effet indésirable le plus courant entraînant l'interruption de la dose (> 10 %) du vénétoclax était une neutropénie fébrile, une neutropénie, une pneumonie et thrombocytopénie.

Dans l'étude M14-358, des arrêts dus à des effets indésirables sont survenus chez 26 % des patients traités. avec l'association de vénétoclax et de décitabine. Réductions de posologie en raison d'effets indésirables est survenu chez 6% des patients. Des interruptions de dose dues à des effets indésirables sont survenues chez 65 % des patients ; les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à une interruption du traitement (≥ 5 %) du vénétoclax étaient fébriles. neutropénie, neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles, pneumonie, diminution du nombre de plaquettes et du sang. du sang cellule.cellule compter. compter diminué.

description de sélectionné. négatif réactions.réactions

Tumeur lyse syndrome.syndrome

Tumeur lyse syndrome.syndrome est un important. important identifié risque quand initialisation vénétoclax.

Chronique lymphocytaire leucémie

Dans les études initiales de recherche de dose de phase 1, qui comportaient une phase de titration plus courte (2 à 3 semaines) et des dose initiale, l'incidence des TLS était de 13 % (10/77 ; 5 TLS en laboratoire ; 5 TLS cliniques), dont 2 mortel. fatal événements. événements et 3 événements. événements d'ailu rénal. rénal échec, d'abord exiger dialyse.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Le risque de SLT a été réduit après révision du schéma posologique et modification de la prophylaxie et mesures de surveillance. Dans les études cliniques sur le vénétoclax, les patients présentant un ganglion lymphatique mesurable ≥ 10 cm ou ceux présentant à la fois une ANS $\geq 25 \times 10^9 / l$ et un ganglion lymphatique mesurable ≥ 5 cm ont été hospitalisés pour permettre une hydratation et une surveillance plus intensives le premier jour de prise à 20 mg et 50 mg pendant le titrage phase. phase (voir rubrique 4.2).

Chez 168 patients atteints de LLC, commençant par une dose quotidienne de 20 mg et augmentant sur 5 semaines jusqu'à une dose quotidienne À la dose de 400 mg dans les études M13-982 et M14-032, le taux de TLS était de 2 %. Tous les événements étaient des laboratoires TLS (anomalies de laboratoire qui répondent à ≥ 2 des critères suivants dans un délai de 24 heures : potassium > 6 mmol/l, acide urique > 476 μ mol/l, calcium $< 1,75$ mmol/l ou phosphore $> 1,5$ mmol/l ; ou étaient signalé comme TLS événements) et s'est produit. s'est produit imprimer patients. patients OMS avait un lymph. lymph. nœud(s) ≥ 5 cm ou

ALC $\geq 25 \times 10^9 / l$. Pas de SLT avec conséquences cliniques telles qu'insuffisance rénale aiguë, arythmies cardiaques, ou soudainement la mort. la mort et/ou convulsions était observé. observé imprimer ces patients. Tous patients. patients avait ClCr ≥ 50 ml/min.

Dans l'étude de phase 3 ouverte et randomisée (MURANO), l'incidence du SLT était de 3 % (6/194) chez patients traités par vénétoclax + rituximab. Après que 77/389 patients aient été inclus dans l'étude, le Le protocole a été amélioré pour intégrer les mesures actuelles de prophylaxie et de surveillance du TLS décrites imprimer «Posologie» (voir section.section 4.2). Tous événements. événements de TLS s'est produit. s'est produit pendant le vénétoclax titration de dose phase. phase et résolu dans les deux jours. Les six patients ont terminé la titration de la dose et ont atteint le dose quotidienne

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

recommandée de 400 mg de vénétoclax. Aucun SLT clinique n'a été observé chez les patients qui a suivi le calendrier actuel de titration de dose sur 5 semaines ainsi que les mesures de prophylaxie et de surveillance TLS (voir rubrique 4.2). Les taux d'anomalies biologiques de grade ≥ 3 pertinentes pour le SLT étaient l'hyperkaliémie, d'abord%, hyperphosphatémie d'abord%, et hyperuricémie d'abord%.

Dans l'étude de phase 3 ouverte et randomisée (CLL14), l'incidence du SLT était de 1,4 % (3/212) chez patients traités par vénétoclax + obinutuzumab. Les trois événements de TLS ont été résolus et n'ont pas conduit à retrait de l'étude. L'administration de l'obinutuzumab a été retardée dans deux cas en réponse à la TLS événements.

Pendant post-commercialisation surveillance TLS, y compris mortel. fatal événements, a a été signalé après un célibataire 20 mg dose.dose de vénétoclax (voir sections 4.2 et 4.4).

Aigu myéloïde leucémie

Dans l'étude randomisée de phase 3 (VIALE-A) avec le vénétoclax en association avec l'azacitidine, le l'incidence du TLS était de 1,1 % (3/283, 1 TLS clinique). L'étude nécessitait une réduction des globules blancs compter jusqu'à $<25 \times 10^9 / l$ avant l'initiation du vénétoclax et un programme de titration de dose en plus du standard prophylaxie et surveillance surveillance mesures (voir section.section 4.2). Tous cas. cas de TLS s'est produit. s'est produit pendant titration de dose.

Dans l'étude M14-358, aucun événement de SLT en laboratoire ou clinique n'a été signalé avec le vénétoclax chez combinaison avec décitabine.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Neutropénie et infections.infections

Neutropénie est un identifié risque avec VENEFRA traitement.

Chronique lymphocytaire leucémie

Imprimer le LLC14 étude, neutropénie (tous notes) était signalé imprimer 58% de patients. patients imprimer le

vénétoclax + obinutuzumab bras, bras; 41% de patients. patients traité avec vénétoclax + obinutuzumab expérimenté interruption du traitement et 2 % des patients ont arrêté le vénétoclax en raison d'une neutropénie. Neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 25 % des patients et une neutropénie de grade 4 chez 28 % des patients. La durée médiane de la note.la note 3 ou 4 neutropénie était 22 jours jours (gamme: 2 grand 363 jours). Fébrile neutropénie était signalé imprimer 6% des patients, des infections de grade ≥ 3 chez 19 % et des infections graves chez 19 % des patients. Les décès dus à une infection est survenue chez 1,9 % des patients pendant le traitement et chez 1,9 % des patients après le traitement cesser.

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

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Aigu myéloïde leucémie

Dans l'étude VIALE-A, une neutropénie de grade ≥ 3 a été rapportée chez 45 % des patients. Les éléments suivants étaient également rapportés respectivement dans le bras vénétoclax + azacitidine versus le bras placebo + azacitidine : fièvre neutropénie 42% contre 19%, la note ≥ 3 infections. infections soixante-quatre% contre 51%, et sérieux. sérieux infections. infections 57% contre 44%.

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

Rapports de soupçonné négatif réactions. réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé professionnels sont demandé grand rapport n'importe quel. n'importe quel soupçonné négatif réactions. réactions via le nationale. nationale rapport. système. système répertorié imprimer annexe V. _

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique au vénétoclax. Les patients présentant un surdosage doivent être étroitement surveillés. suivi et traitement de soutien approprié fourni. Pendant la phase de titration de la dose, le traitement doit être interrompu et les patients doivent être surveillés attentivement pour déceler les signes et symptômes du SLT. (fièvre, frissons, nausées, vomissements, confusion, essoufflement, convulsions, rythme cardiaque

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

irrégulier, obscurité ou urine trouble, fatigue inhabituelle, douleurs musculaires ou articulaires, douleurs abdominales et distension) ainsi que d'autres toxicités (voir rubrique 4.2). Basé sur un large volume de distribution du vénétoclax et une teneur élevée en protéines obligatoire dialyse est peu probable. peu probable grand résultat. résultat imprimer significatif. significatif suppression de vénétoclax.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Pharmacothérapie groupe: antinéoplasique agents, autre antinéoplasique agents, ATC code: L01XX52

Mécanisme de action.action

Le vénétoclax est un inhibiteur puissant et sélectif du lymphome à cellules B (BCL)-2, une protéine anti-apoptotique. La surexpression de BCL-2 a été démontrée dans les cellules LLC et AML où elle joue un rôle médiateur dans les tumeurs cellule.cellule survie.survie et a a été associé. associé avec résistance grand chimiothérapie. Vénétoclax lie directement. directement au sillon de liaison BH3 de BCL-2, déplaçant les protéines pro-apoptotiques contenant le motif BH3 comme BIM, pour initier la perméabilisation de la membrane externe mitochondriale (MOMP), l'activation des caspases et programmer la mort cellulaire. Dans des études non cliniques, le vénétoclax a démontré une activité cytotoxique chez tumeur cellules que surexprimer BCL-2.

Pharmacodynamique effets

Cardiaque électrophysiologie

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

L'effet de doses multiples de vénétoclax allant jusqu'à 1 200 mg une fois par jour sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude ouverte à un seul groupe menée auprès de 176 patients. Le vénétoclax n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc et il n'y avait pas de relation entre l'exposition et le changement de l'intervalle QTc.

Clinique efficacité et sécurité

Chronique lymphocytaire leucémie

Vénétoclax en association avec l'obinutuzumab pour le traitement des patients atteints de LLC – étude BO25323 (CLL14)

Une étude de phase 3, randomisée (1:1), multicentrique et ouverte, a évalué l'efficacité et l'innocuité de vénétoclax + obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil chez les patients ayant déjà été traités LLC et comorbidités (score total sur l'échelle d'évaluation des maladies cumulatives [CIRS] > 6 ou clairance de la créatinine [ClCr] < 70 ml/min). Les patients de l'étude ont été évalués pour leur risque de SLT et ont reçu une prophylaxie en conséquence avant l'administration de l'obinutuzumab. Tous les patients ont reçu de l'obinutuzumab à la dose de 100 mg le jour 1, suivi par 900 mg qui aurait pu être administré le jour 1 ou le jour 2, alors Doses de 1 000 mg les jours 8 et 15 du cycle 1, et le jour 1 de chaque cycle suivant, pour un total de 6 cycles. Au jour 22 du cycle 1, les patients du bras vénétoclax + obinutuzumab ont commencé le traitement de 5 semaines. calendrier de titration de la dose de vénétoclax, se poursuivant jusqu'au jour 28 du cycle 2. À la fin de la dose- schéma de titration, les patients ont continué à prendre 400 mg de vénétoclax une fois par jour du cycle 3, jour 1 jusqu'au dernier jour du cycle 12. Chaque cycle durait 28 jours. Patients randomisés pour recevoir l'obinutuzumab + chlorambucil le bras a reçu 0,5 mg/kg de chlorambucil par voie orale les jours 1 et 15 des cycles 1 à 12. Les patients ont continué à recevoir

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

suivi. suivi pour maladie progression et dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie (OS) après terminer thérapie.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de base étaient similaires entre les groupes de l'étude. La médiane l'âge était de 72 ans (plage : 41 à 89 ans), 89 % étaient de race blanche et 67 % étaient des hommes ; 36% et 43% étaient Binet étapes B et C, respectivement. Le score CIRS médian était de 8,0 (plage : 0 à 28) et 58 % des les patients avaient une ClCr <70 ml/min. Une délétion 17p a été détectée chez 8 % des patients, des mutations *TP53* chez 10 %,Délétion 11q dans 19 % et *IgVH non mutée* dans 57 %. Le suivi médian au moment de la primaire analyse analyse était 28 mois mois (gamme: 0 grand 36 mois).

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

La survie sans progression (SSP) a été évaluée par les enquêteurs à l'aide de l'International Workshop for La leucémie lymphoïde chronique (IWCLL) a mis à jour les travaux parrainés par le National Cancer Institute Groupe (NCI-WG) directives. (2008).

À le temps temps de le primaire.primaire analyse analyse (données couper date.date 17 Août 2018), 14% (30/216) de patients. patients imprimer le vénétoclax + obinutuzumab bras.bras avait un PSF événement. événement de maladie progression ou la mort. la mort par rapport avec 36%

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

(77/216) imprimer le obinutuzumab + chlorambucil bras, comme évalué par Les enquêteurs (danger rapport. rapport [HEURE]:

0,35 [intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,23, 0,53] ; $p < 0,0001$, test de log-rank stratifié). La SSP médiane était pas atteint imprimer soit. soit bras d'étude.

La survie sans progression a également été évaluée par un comité d'examen indépendant (IRC) et a été cohérent. cohérent avec le SSP évaluée par l'investigateur.

Le taux de réponse global (TRO) évalué par l'investigateur était de 85 % (IC à 95 % : 79,2, 89,2) et de 71 % (IC à 95 % : 64,8, 77,2) dans les bras vénétoclax + obinutuzumab et obinutuzumab + chlorambucil, respectivement ($p = 0,0007$, test Cochran-Mantel-Haenszel). Rémission complète évaluée par l'investigateur + complète remise avec incomplet. incomplet moelle. moelle récupération. récupération (CR + CRi) taux. taux était de 50 % et 23% en le vénétoclax + obinutuzumab et obinutuzumab + chlorambucil, respectivement ($p < 0,0001$, Cochran-Mantel-Haenszel kiém TRA).

La maladie résiduelle minimale (MRD) à la fin du traitement a été évaluée à l'aide d'allèles spécifiques test de réaction en chaîne par oligonucléotide polymérase (ASO-PCR). L'effet indésirable MRD a été défini comme étant moins plus d'une cellule LLC pour 10^4 leucocytes. Les taux d'effets indésirables MRD dans le sang périphérique étaient de 76 % (IC à 95 % : 69,2, 81,1) dans le bras vénétoclax + obinutuzumab, contre 35 % (IC à 95 % : 28,8, 42,0) dans le bras bras obinutuzumab + chlorambucil ($p < 0,0001$). Selon le protocole, la MRD dans la moelle osseuse devait être évaluée uniquement chez les patients répondeurs (CR/CRi et rémission partielle [PR]). Taux d'effets indésirables MRD dans l'os la moelle osseuse étaient de 57 % (IC à 95 % : 50,1, 63,6) dans le bras vénétoclax + obinutuzumab et de 17 % (IC à 95 % : 50,1 ; 63,6) 12.4, 22.8) imprimer le obinutuzumab + chlorambucil bras. bras ($p < 0,0001$).

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

65 mois suivi

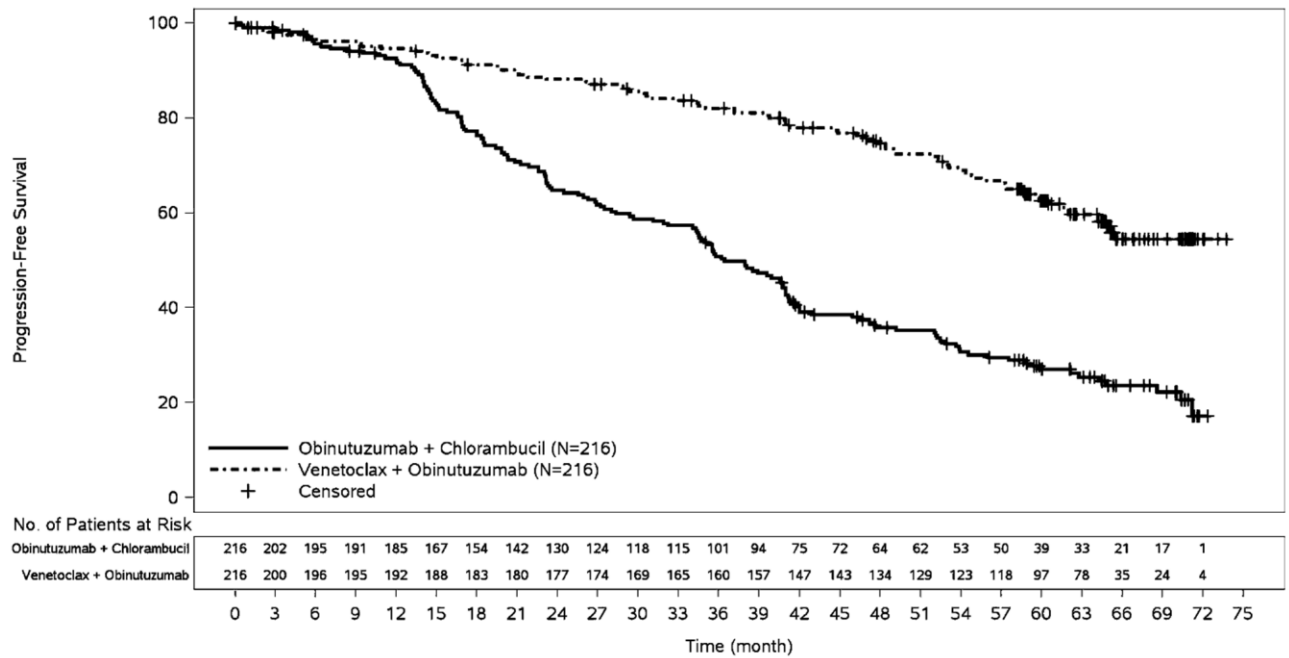
L'efficacité a été évaluée après un suivi médian de 65 mois (date limite des données : 8 novembre 2021). Les résultats d'efficacité pour le suivi de 65 mois de CLL14 sont présentés dans le tableau 10. L'échelle de Kaplan-Meier courbe de survie évalué par l'enquêteur PSF est montré imprimer Chiffre d'abord.

Tableau dix: Évalué par l'enquêteur efficacité résultats. imprimer LLC14 (65 mois suivi)

Point de terminaison	Vénétoclax + obinutuzu mab N = 216	Obinutuzum ab + chlorambucil N = 216
Sans progression survie.survie		
Nombre de événements. événements (%)	80 (37)	150 (69)
Médian, mois mois (95 % CI)	NR (64,8, NE)	36,4 (34.1, 41,0)
danger rapport, stratifié (95 % CI)	0,35 (0,26, 0,46)	
Dans l'ensemble survie.survie		
Nombre de événements. événements (%)	40 (19)	57 (26)
danger rapport, stratifié (95 % CI)	0,72 (0,48, 1.09)	
IC= confiance intervalle; NE = pas évaluable; NR = pas atteint		

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur (en intention de traiter population) imprimer LLC14 avec 65 mois suivi

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg



Le bénéfice en matière de SSP avec le traitement vénétoclax + obinutuzumab par rapport au traitement obinutuzumab + chlorambucil était observé dans tous les sous-groupes de patients évalués, y compris les patients à haut risque avec délétion 17p et/ou *TP53* mutation et/ou *IgVH* non muté.

Vénétoclax en association avec le rituximab pour le traitement des patients atteints de LLC ayant reçu au moins un avant thérapie – étudier.étudier GO28667 (MURANO)

Une étude de phase 3, randomisée (1:1), multicentrique et ouverte, a évalué l'efficacité et l'innocuité de vénétoclax + rituximab versus bendamustine + rituximab chez les patients atteints de LLC préalablement traités. Les patients du bras vénétoclax + rituximab ont suivi le schéma de titration de dose de VENEFRRA sur 5 semaines. puis a reçu 400 mg une fois par jour pendant 24 mois à partir du cycle 1, jour 1 du rituximab en l'absence de progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le rituximab a été initié après l'ajustement posologique de 5 semaines programme à 375 mg/m² pour le cycle 1 et 500 mg/m² pour les cycles 2 à 6. Chaque cycle durait 28 jours. Les patients

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

randomisés dans le groupe bendamustine + rituximab ont reçu de la bendamustine à 70 mg/m² les jours 1 et 2 pendant 6 cycles et rituximab comme décrit au-dessus de.

L'âge médian était de 65 ans (plage : 22 à 85) ; 74 % étaient des hommes et 97 % étaient blancs. Temps médian depuis le diagnostic était de 6,7 ans (extrêmes : 0,3 à 29,5). La médiane des lignes de traitement antérieures était de 1 (plage : 1 à 5) ; et inclus des agents alkylants (94 %), des anticorps anti-CD20 (77 %), des inhibiteurs des récepteurs de la voie des cellules B (2 %) et des analogues puriques antérieurs (81 %, dont 55 % fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR)). Au départ, 47 % des patients présentaient un ou plusieurs ganglions ≥ 5 cm et 68 % avaient une ANS ≥ 25 x 10⁹ /l. Une délétion 17p a été détectée chez 27 % des patients, des mutations *TP53* chez 26 %, une délétion 11q chez 37 % et non muté *IgVH* gène imprimer 68%. Médian suivi temps temps pour primaire.primaire analyse analyse était 23,8 mois mois (gamme: 0,0 grand 37.4 mois).

Sans progression survie.survie était évalué par Les enquêteurs en utilisant le IWCLL mis à jour. mis à jour NCI-WG directives.(2008).

Au moment de l'analyse primaire (date limite des données : 8 mai 2017), 16 % (32/194) des patients du Le groupe vénétoclax + rituximab avait connu un événement de SSP, contre 58 % (114/195) dans le groupe Bendamustine + rituximab bras.bras (HEURE: 0,17 [95 % CI : 0,11, 0,25] ; p<0,0001, stratifié log-rank kiếm TRA). Le Les événements de SSP comprenaient 21 événements de progression de la maladie et 11 événements de décès dans le bras vénétoclax + rituximab, et 98 maladie progression et 16 la mort. la mort événements. événements imprimer le Bendamustine + rituximab bras.bras. Médian PSF

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

n'a pas été atteinte dans le bras vénétoclax + rituximab et a été de 17,0 mois (IC à 95 % : 15,5, 21,6) dans le bras Bendamustine + rituximab bras.bras.

Le douzième- et 24mois Estimations de la SSP étaient 93% (95 % CI : 89.1, 96.4) et 85% (95 % CI : 79.1, 90.6) imprimer

le bras vénétoclax + rituximab et 73 % (IC à 95 % : 65,9, 79,1) et 36 % (IC à 95 % : 28,5, 44,0) dans le bras Bendamustine + rituximab bras, respectivement.

Les résultats d'efficacité de l'analyse primaire ont également été évalués par un IRC et ont démontré un problème non résolu. réduction significative de 81 % du risque de progression ou de décès pour les patients traités par vénétoclax + rituximab (HEURE: 0,19 [95 % CI : 0,13, 0,28] ; $p < 0,0001$).

L'ORR évalué par l'investigateur pour les patients traités par vénétoclax + rituximab était de 93 % (IC à 95 % : 88,8, 96,4), avec un taux CR + CRi de 27 %, un taux de rémission nodulaire partielle (nPR) de 3 % et un taux PR de 63 %. Pour les patients traités par bendamustine + rituximab, l'ORR était de 68 % (IC 95 % : 60,6 ; 74,2), avec une RC + Taux CRi de 8 %, taux nPR de 6 % et taux PR de 53 %. La durée médiane de réponse (DOR) n'était pas atteint avec un suivi médian d'environ 23,8 mois. L'ORR évalué par l'IRC pour les patients traité par vénétoclax + rituximab était de 92 % (IC à 95 % : 87,6 ; 95,6), avec un taux de CR + CRi de 8 %, nPR taux de 2 % et taux de relations publiques de 82 %. Pour les patients traités par bendamustine + rituximab, évalués par l'IRC L'ORR était de 72 % (IC à 95 % : 65,5 ; 78,5), avec un taux de RC + CRi de 4 %, un taux de nPR de 1 % et un taux de RP de 68%. La différence entre les taux de RC évalués par l'IRC et ceux évalués par l'investigateur était due à l'interprétation de adénopathie résiduelle au scanner. Dix-huit patients dans le bras vénétoclax + rituximab et 3 patients imprimer le Bendamustine + rituximab bras.bras avait négatif os. os moelle. moelle et lymph. lymph. noeuds.noeuds <2 cm.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

La MRD à la fin du traitement combiné a été évaluée par ASO-PCR et/ou cytométrie en flux. MRD négatif a été défini comme moins d'une cellule LLC pour 10^4 leucocytes. Taux d'effets indésirables MRD dans le sang périphérique étaient de 62 % (IC à 95 % : 55,2, 69,2) dans le bras vénétoclax + rituximab, contre 13 % (IC 95 % : 8,9, 18,9) dans le bras bendamustine + rituximab. Parmi ceux dont les résultats du test MRD sont disponibles dans le sang périphérique, 72 % (121/167) dans le bras vénétoclax + rituximab et 20 % (26/128) dans le bras Le bras bendamustine + rituximab s'est révélé négatif pour le MRD. Taux d'effets indésirables MRD dans l'os la moelle osseuse étaient de 16 % (IC à 95 % : 10,7, 21,3) dans le bras vénétoclax + rituximab et de 1 % (IC à 95 % : 0,1, 3,7) dans le bras bendamustine + rituximab. Parmi ceux dont les résultats du test MRD sont disponibles dans la moelle osseuse, 77 % (30/39) dans le bras vénétoclax + rituximab et 7 % (2/30) dans le bras bendamustine + rituximab étaient trouvés. trouvé grand beige MRD négatif.

La SG médiane n'avait été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement. Le décès est survenu chez 8 % (15/194) des patients traités par vénétoclax + rituximab et 14 % (27/195) des patients traités par bendamustine + rituximab (danger rapport: 0,48 [95 % CI : 0,25, 0,90]).

À la date limite des données, 12 % (23/194) des patients du bras vénétoclax + rituximab et 43 % (83/195) des patients du bras bendamustine + rituximab ont commencé un nouveau traitement anti-leucémique ou sont décédés (Risque relatif stratifié : 0,19 ; [IC à 95 % : 0,12, 0,31]). Délai médian avant un nouveau traitement anti-leucémique ou la mort. la mort était pas atteint imprimer le vénétoclax + rituximab bras.bras et était 26.4 mois mois imprimer le Bendamustine + rituximab bras.bras.

59 mois suivi

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

L'efficacité a été évaluée après un suivi médian de 59 mois (date limite des données : 8 mai 2020). Efficacité résultats. pour le MURANO 59 mois suivi sont présenté imprimer Tableau 11.

Tableau 11 : Évalué par l'enquêteur efficacité résultats. imprimer MURANO (59 mois suivi)

Point de terminaison	Vénétocla x + rituxim abN = 194	Bendamusti ne + rituximab N = 195
Sans progression survie.survie		
Nombre de événements. événements (%) ^{un}	101 (52)	167 (quatre-vingt six)
Médian, mois mois (95 % CI)	54 (48,4, 57,0)	17 (15 mai 21,7)
danger rapport, stratifié (95 % CI)	0,19 (0,15, 0,26)	
Dans l'ensemble survie.survie		
Nombre de événements. événements (%)	32 (16)	soixante-quatre (33)
danger rapport. rapport (95 % CI)	0,40 (0,26, 0,62)	
60 mois estimation % (95 % CI)	82 (76,4, 87,8)	62 (54,8, 69,6)
Temps grand suivant anti-leucémique traitement.traitement		
Nombre de événements. événements (%) ^v	89 (46)	149 (76)
Médian, mois mois (95 % CI)	58 (55.1, NE)	24 (20.7, 29.5)
danger rapport, stratifié (95 % CI)	0,26 (0,20, 0,35)	
MRD négatif ^c		
Périphérique du sang. du sang à fin de traitement, n (%) ^d	83 (64)	NA [†]
3 années PSF estimation.estimation depuis fin de traitement, % (95 % CI) ^e	soixante-et-un (47.3, 75.2)	NA [†]
3 années Système d'exploitation estimation.estimation depuis fin de traitement, % (95 % CI) ^e	95 (90,0, 100,0)	NA [†]
IC= confiance intervalle; MRD = minimal.minimal résiduel maladie; NE = pas évaluable; Système d'exploitation = dans l'ensemble. dans l'ensemble survie, survie;SSP = sans progression survie, survie; N / A = pas en vigueur.		
^{un} 87 et 14 événements. événements imprimer le vénétoclax + rituximab bras.bras étaient exigible grand maladie progression et la mort, par rapport grand 148 et 19 événements. événements imprimer le Bendamustine + rituximab bras, respectivement.		
^b 68 et 21 événements dans le bras vénétoclax + rituximab étaient dus à des patients commençant un nouveau traitement anti-leucémique. traitement et décès, contre 123 et 26 événements dans le bras bendamustine + rituximab,		

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

respectivement.^c Minime résiduel maladie était évalué en utilisant spécifique à un allèle oligonucléotides polymérase chaîne. chaîne réaction.réaction (ASO-PCR) et/ou cytométrie en flux. Le seuil pour un statut négatif était d'une cellule LLC pour 10^4 les leucocytes.

^d Imprimer patients. patients OMS terminé. terminé vénétoclax traitement.traitement sans progression (130 les patients).

^e Imprimer patients. patients OMS terminé. terminé vénétoclax traitement.traitement sans progression et étaient MRD négatif (83les patients).

^fNon équivalent grand fin de traitement.traitement visiter.visiter imprimer Bendamustine + rituximab bras.bras.

Au total, 130 patients du bras vénétoclax + rituximab ont suivi 2 ans de traitement par vénétoclax. sans évolution. Pour ces patients, la SSP estimée à 3 ans après le traitement était de 51 % (IC à 95 % :40.2, 61.9).

Le Kaplan-Meier courbe.courbe de évalué par l'enquêteur PSF est montré imprimer Chiffre 2.

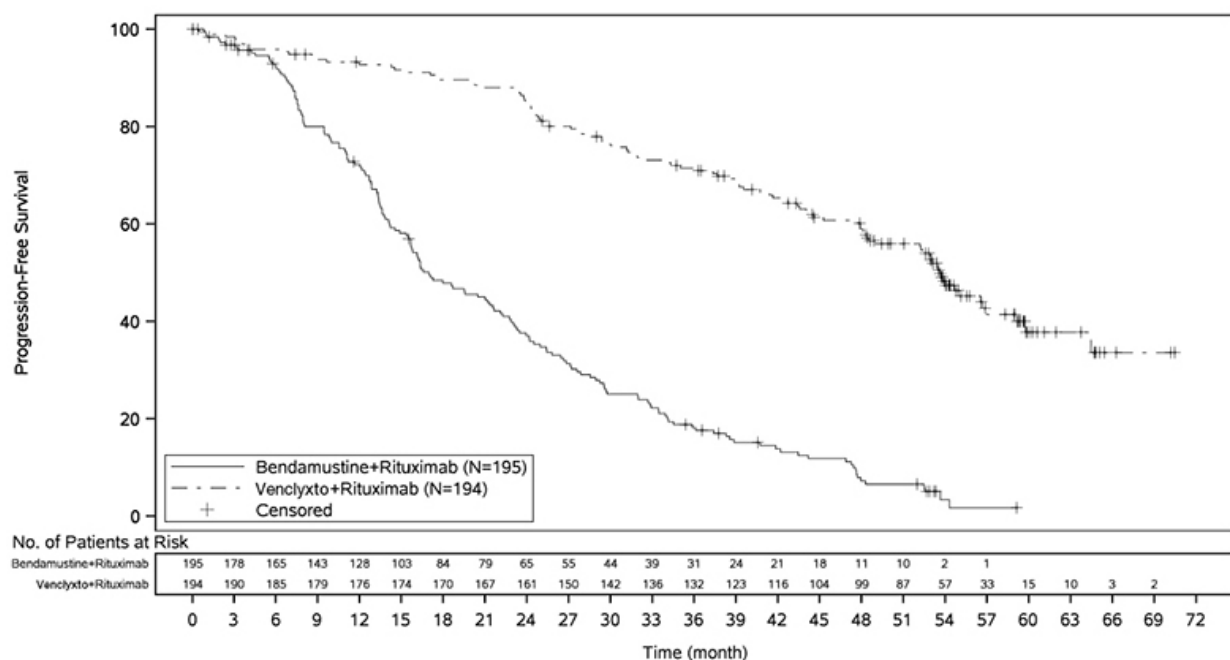


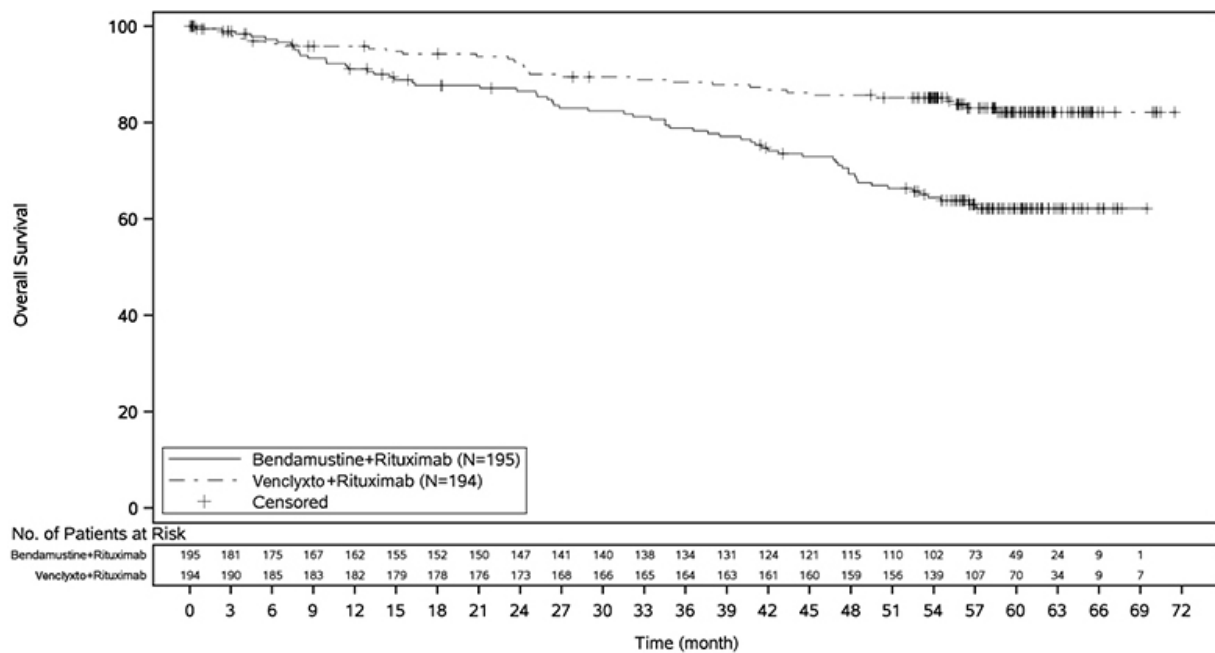
Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur (en intention de traiter population) imprimer MURANO (données couper date.date 8 Peut 2020) avec 59 mois suivi

Le Kaplan-Meier courbe.courbe de dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie est montré

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

imprimer Chiffre 3.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de survie globale (population en intention de traiter) à MURANO (données coupées désactivé date.date 8 Peut 2020) avec 59 mois suivi



Résultats de groupe. groupe analyse

Le bénéfice observé en termes de SSP avec vénétoclax + rituximab par rapport à bendamustine + rituximab était desystématiquement observé dans tous les sous-groupes de patients évalués, y compris les patients à haut risque atteints de suppression. suppression 17p/ *TP53* mutation.mutation et/ou *IgVH* non mutée (Figure 4).

Figure 4 : Graphique forestier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur dans les sous-groupes de MURANO (données couper date.date 8 Peut 2020) avec 59 mois suivi

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Subgroups	Total n	Bendamustine+ Rituximab (N=195)		Venetoclax+ Rituximab (N=194)		Hazard Ratio	95% Wald CI	Venetoclax+ Rituximab better	Bendamustine+ Rituximab better
		n	Median (Months)	n	Median (Months)				
All Patients	389	195	17.0	194	53.6	0.21	(0.16, 0.27)		
Chromosome 17p Deletion (central)									
Normal	250	123	21.6	127	55.1	0.19	(0.13, 0.27)		
Abnormal	92	46	14.6	46	47.9	0.27	(0.16, 0.45)		
p53 Mutation and/or 17p Deletion (central)									
Unmutated	201	95	22.9	106	56.6	0.18	(0.12, 0.26)		
Mutated	147	75	14.2	72	45.3	0.26	(0.17, 0.38)		
Age Group 65 (yr)									
< 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)		
Age Group 75 (yr)									
< 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)		
Number of Prior Regimens									
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)		
Bulky Disease (Lymph Nodes with the Largest Diameter)									
< 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)		
Baseline IgVH Mutation Status									
Mutated	104	51	24.2	53	NE	0.14	(0.07, 0.26)		
Unmutated	246	123	15.7	123	52.2	0.19	(0.13, 0.26)		
Refractory vs. Relapse to Most Recent Prior Therapy									
Refractory	59	29	13.6	30	31.9	0.34	(0.17, 0.66)		
Relapse	330	166	18.6	164	53.8	0.19	(0.14, 0.25)		

Le statut de délétion 17p a été déterminé sur la base des résultats des tests du laboratoire central. Le rapport de risque non stratifié est affiché sur l'axe X avec une échelle logarithmique. NE=pas évaluable.

Vénétoclax en monothérapie pour le traitement des patients atteints de LLC présentant une délétion 17p ou TP53 mutation. mutation – étudier.étudier M13-982

L'innocuité et l'efficacité du vénétoclax chez 107 patients atteints de LLC préalablement traités avec délétion 17p étaient évalués dans un essai à bras unique, ouvert, multicentrique (M13-982). Les patients ont été suivis pendant un 4- grand

5 semaines titration de dose calendrier de calendrier départ à 20mg et en augmentant grand 50 mg, 100 mg, 200 mg et enfin 400 mg une fois par jour. Les patients ont continué à recevoir 400 mg de vénétoclax une fois par jour jusqu'à la maladie. progression ou inacceptable toxicité. était observé. Le médiane. médiane âge.âge était soixante-sept années années (gamme: 37 grand 85 ans); 65 % étaient des hommes et 97 % étaient blancs. Le délai médian

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

depuis le diagnostic était de 6,8 ans (plage : 0,1 à 32 ans ; N=106). Le nombre médian de traitements anti-LLC antérieurs était de 2 (extrêmes : 1 à 10 soins); 49,5 % avec un analogue nucléosidique antérieur, 38 % avec du rituximab et 94 % avec un alkylateur antérieur (dont 33 % avec bendamustine préalable). Au départ, 53 % des patients présentaient un ou plusieurs ganglions ≥ 5 cm, et 51 % avaient une NLA $\geq 25 \times 10^9$ /l. Parmi les patients, 37 % (34/91) étaient réfractaires à la fludarabine, 81 % (30/37) portaient le gène *IgVH non muté* et 72 % (60/83) présentaient une mutation *TP53*. La médiane temps temps sur traitement. traitement à le temps temps de évaluation. était 12 mois (gamme: 0 grand 22 mois).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR, tel qu'évalué par un IRC à l'aide du NCI-WG mis à jour par l'IWCLL. lignes directrices (2008). Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 12. Les données d'efficacité sont présentées pour 107 patients. avec date limite de collecte des données : 30 avril 2015. 51 patients supplémentaires ont été inscrits dans une extension de sécurité cohorte. Les résultats d'efficacité évalués par les enquêteurs sont présentés pour 158 patients avec une date limite de données ultérieure. date. date dix Juin 2016. Le médiane. médiane temps temps sur traitement. traitement pour 158 patients. patients était 17 mois mois (gamme: 0 grand 34 mois).

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Tableau douzième: Efficacité résultats. imprimer patients. patients avec précédemment traité LLC avec 17h suppression. suppression (étude M13-982)

Point de terminaison	Evaluation IRC(N=107) ^{un}	Enquêteur évaluation.évaluation(N=158) ^b
Données couper date.date	30 Avril 2015	dix Juin 2016
ORR, % (95 % CI)	79 (70,5, 86.6)	77 (69,9, 83,5)
CR + CRi, %	7	18
Radio Nationale Publique, %	3	6
relations publiques, %	69	53
DOR, mois, médiane. médiane (95 % CI)	NR	27,5 (26,5, NR)
PSF, % (95 % CI)		
12 mois estimation.estimation	72 (61,8, 79.8)	77 (69.1, 82.6)
24mois estimation.estimation	N / A	52 (43, 61)
PSF, mois, médiane. médiane(95 % CI)	NR	27.2 (21 septembre NR)
TTR, mois, médiane. médiane (gamme)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)

^{un} _ patiente. patiente a fait pas port le 17h suppression.

^b Comprend 51 supplémentaire. supplémentaire patients. patients depuis le sécurité expansion.expansion cohorte.

IC = intervalle de confiance ; CR = rémission complète ; CRi = rémission complète avec moelle incomplète récupérer; DOR = durée de réponse ; IRC = comité d'examen indépendant ; nPR = PR nodulaire ; NA = pas disponible; NR = pas atteint; ORR = dans l'ensemble. dans l'ensemble réponse.réponse taux; taux; PSF = sans progression survie, RP = partiel. partiel remise; TTR = temps temps grand d'abord réponse.

La maladie résiduelle minimale (MRD) a été évaluée par cytométrie en flux chez 93 des 158 patients qui obtenu une RC, une CRi ou une RP avec une maladie restante limitée avec le traitement au vénétoclax. MRD défavorablea

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

été défini comme un résultat inférieur à 0,0001 (<1 cellule LLC pour 10^4 leucocytes dans l'échantillon). Vingt sept pour cent (42/158) des patients avaient un MRD négatif dans le sang périphérique, dont 16 patients qui étaient aussi MRD négatif dans la moelle osseuse.

*Vénétoclax en monothérapie pour le traitement des patients atteints de LLC en échec d'un récepteur des lymphocytes B voie. voie inhibiteur –
étude M14-032*

L'efficacité et l'innocuité du vénétoclax chez les patients atteints de LLC qui ont déjà été traités par et l'échec du traitement par l'ibrutinib ou l'idélalisib a été évalué dans le cadre d'une étude ouverte, multicentrique, non randomisée, phase 2 étude (M14-032). Les patients reçurent vénétoclax via un calendrier de titration de dose recommandé.

Les patients ont continué à recevoir 400 mg de vénétoclax une fois par jour jusqu'à ce que la maladie progresse ou devienne inacceptable. La toxicité était observée.

Au moment de la clôture des données (26 juillet 2017), 127 patients avaient été recrutés et traités par vénétoclax. De ceux-ci, 91 patients avaient déjà reçu un traitement par ibrutinib (bras A) et 36 avaient déjà reçu de l'idélalisib. La thérapie (bras B). L'âge médian était de 66 ans (intervalle : 28 à 85 ans), 70 % étaient des hommes et 92 % étaient des hommes blancs. Le délai médian écoulé depuis le diagnostic était de 8,3 ans (plage : 0,3 à 18,5 ans ; N = 96). Les aberrations chromosomiques étaient 11q suppression (34%, 43/127), 17p suppression (40%, 50/126), TP53 mutation (38%, 26/68) et *IgVH non mutées* (78 %, 72/92). Au départ, 41 % des patients présentaient un ou plusieurs ganglions ≥ 5 cm et 21 % avaient ANS $\geq 25 \times 10^9$ /l. La médiane du nombre de traitements antérieurs était 4 (intervalle : 1 à 15) chez les patients traités par l'ibrutinib et 3 (intervalle : 1 à

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

11) chez les patients traités par l'idélalisib. Dans l'ensemble, 65 % des patients ont déjà reçu un analogue nucléosidique, 86 % du rituximab et 39 % d'autres médicaments monoclonaux.anticorps, et 72% d'agent alkylant (dont 41% avec bendamustine). Au moment de l'évaluation, médiane. médiane durée.durée de traitement.traitement avec vénétoclax était 14.3 mois mois (gamme: 0,1 grand 31.4 mois).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR, conformément aux lignes directrices mises à jour par l'IWCLL du NCI-WG. Réponseavis, évaluations étaient effectué. effectué à 8 semaines, 24 semaines, et chaque. chaque douzième semaines semaines après.

Tableau 13 : Résultats d'efficacité évalués par l'investigateur chez les patients en échec d'un récepteur des lymphocytes Binhibiteur de voie (étude M14-032)

Point de terminaison	Bras A (ibrutinib les échecs) (N = 91)	BrasB (idélalisib les échecs) (N = 36)	Total (N = 127)
TRG, % (95 % CI)	65 (54.1, 74.6)	soixante-sept (49,0, 81.4)	65 (56,4, 73.6)
CR + CRi, %	dix	11	dix
Radio Nationale Publique, %	3	0	2
relations publiques, %	52	56	53
PSF, % (95 % CI) Estimation sur 12 mois 24mois estimation.est imation	75 (64,7, 83.2) 51 (36,3, 63.9)	80 (63.1, 90.1) soixante-et-un (39,6, 77.4)	77 (68.1, 83.4) 54 (41,8, 64.6)
PSF, mois, médiane.	25 (19.2,	NR (16.4,	25 (19 juin

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

médiane(95 % CI)	NR)	NR)	NR)
O.S., % (95 % CI) 12 mois estimation.estimatio n	91 (82,8, 95,4)	94,2 (78,6, 98,5)	92 (85,6, 95,6)
TTR, mois, médiane. médiane (gamme)	2,5 (1,6- 14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6- 14,9)
Statut de délétion 17p et/ou de mutation <i>TP53</i> ORR, % (95 % CI)			
Oui	(n = 28) soixante-et- un (45,4, 74,9)	(n=7) 58 (27 juillet 84,8)	(n = 35) 60 (46,6, 73,0)
Non	(n = 31) 69 (53,4, 81,8)	(n=17) 71 (48,9, 87,4)	(n = 48) 70 (57,3, 80,1)
IC = intervalle de confiance ; CR = rémission complète ; CRi = rémission complète avec moelle incomplète récupérer; Radio Nationale Publique = nodulaire relations publiques ; NR = pas atteint, ORR = dans l'ensemble. dans l'ensemble réponse.réponse taux; taux; Système d'exploitation = dans l'ensemble. dans l'ensemble survie, survie; PSF = sans progression survie, RP = partiel. partiel remise, TTR = temps temps grand d'abord réponse.			

Les données d'efficacité ont ensuite été évaluées par un IRC démontrant un ORR combiné de 70 % (Bras A : 70 % ; Bras B : 69 %). Un patient (échec à l'ibrutinib) a obtenu une RCi. L'ORR pour les patients avec 17 minutes la délétion et/ou la mutation *TP53* était de 72 % (33/46) (IC à 95 % : 56,5, 84,0) dans le bras A et de 67 % (8/12) (95 %IC : 34,9, 90,1) dans le bras B. Pour les patients sans délétion 17p et/ou mutation *TP53*, l'ORR était de 69 % (31/45) (95 % CI : 53,4, 81,8) imprinter Bras UN et 71% (17/24) (95 % CI : 48,9, 87,4) imprinter Bras B.

La SG et le DOR médians n'ont pas été atteints avec un suivi médian d'environ 14,3 mois pour le brasUN et 14,7 mois mois pour Bras B.

Vingt-cinq pour cent (32/127) des patients présentaient un MRD négatif

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

dans le sang périphérique, dont 8 patients. patients OMS étaient aussi MRD négatif imprinter os. os moelle.

Aigu myéloïde leucémie

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

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

VIALE-A était une étude de phase 3 randomisée (2:1), en double aveugle et contrôlée par placebo, qui évaluait l'efficacité et sécurité du vénétoclax en association avec l'azacitidine chez les patients présentant un diagnostic récent LBC OMS étaient inéligible pour intensif chimiothérapie.

Les patients de l'étude VIALE-A ont suivi le programme de titration quotidienne de 3 jours jusqu'à une dose finale de 400 mg une fois par jour. au cours du premier cycle de traitement de 28 jours (voir rubrique 4.2) et j'ai reçu 400 mg de vénétoclax par voie orale une fois quotidiennement par la suite au cours des cycles suivants. Azacitidine à 75 mg/m^2 a été administré par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée les jours 1 à 7 de chaque cycle de 28 jours commençant le cycle 1, jour 1. Pendant le titrage, les patients ont reçu une prophylaxie TLS et ont été hospitalisés pour surveillance. Une fois la moelle osseuse l'évaluation a confirmé une rémission, définie comme moins de 5 % de blastes de leucémie avec cytopénie de grade 4 suivant Faire du vélo d'abord traitement, vénétoclax ou placebo était interrompu. interrompu en haut grand

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

14 jours ou jusqu'à

ANC ≥ 500 /microlitre et numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^3$ /microlitre. Pour les patients atteints d'une maladie résistante au fin du cycle 1, une évaluation de la moelle osseuse a été réalisée après le cycle 2 ou 3 et telle qu'analysée indication. L'azacitidine a été reprise le même jour que le vénétoclax ou le placebo après l'interruption (voir rubrique 4.2). Une réduction de la dose d'azacitidine a été mise en œuvre dans l'étude clinique pour la prise en charge de toxicité hématologique (voir le résumé des caractéristiques du produit de l'azacitidine). Les patients ont continué à recevoir traitement. traitement cycles jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité.

Au total, 431 patients ont été randomisés : 286 dans le bras vénétoclax + azacitidine et 145 dans le bras placebo + azacitidine. Les caractéristiques démographiques et pathologiques de base étaient similaires entre les bras vénétoclax + azacitidine et placebo + azacitidine. Dans l'ensemble, l'âge médian était de 76 ans (fourchette : 49 à 91 ans), 76 % étaient de race blanche, 60 % étaient des hommes et l'indice de performance ECOG au départ était de 0 ou 1 pour 55% de les patients, 2 pour 40% de les patients, et 3 pour 5% de patients. Là étaient 75% de patients. patients avec *de novo* AML et 25 % avec AML secondaire. Au départ, 29 % des patients présentaient une explosion médullaire compter. compter <30%, 22% de patients. patients avait os. os moelle. moelle explosion compter. compter ≥ 30 % grand <50%, et 49% avait ≥ 50 %.

Un risque cytogénétique intermédiaire ou faible était présent chez respectivement 63 % et 37 % des patients. Les mutations suivantes ont été identifiées : mutations *TP53* dans 21 % (52/249), mutations *IDH1* et/ou *IDH2* dans 24 % (89/372), 9 % (34/372) avec *IDH1*, 16 % (58/372) avec *IDH2*, 16 % (51/314) avec *FLT3* et 18 % (44/249) avec *MNP1*.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude étaient la survie

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

globale (SG), mesurée à partir de la date de randomisation jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause et taux composite de RC (rémission complète + complète remise avec incomplet.incomplet du sang. du sang compter. compter récupération. récupération [CR+CRi]). Le dans l'ensemble. dans l'ensemble médiane. médiane suivi à le temps tempsde l'analyse était de 20,5 mois mois (gamme: <0,1 grand 30,7 mois).

Vénétoclax + azacitidine manifestation un 34% réduction.réduction imprimer le risque de la mort. la mort par rapport avecplacebo + azacitidine (p <0,001). Résultats sont montré imprimer Tableau 14.

Tableau 14 : Efficacité résultats. à VIALE-A

Point de terminaison	Vénétoclax + azacitidine	Placebo + azacitidine
Dans l'ensemble survie ^{un}	(N=286)	(N=145)
Nombre de événements. événements n (%)	161 (56)	109 (75)
Médian survie, mois mois (95 % CI)	14.7 (9.11, 18.7)	9.6 (7.4, 12.7)
danger rapport ^b (95 % CI)	0,66 (0,52, 0,85)	
valeur p ^b	<0,001	
CR+CRi taux ^c	(N=147)	(N=79)
n (%) (IC à 95 %)	96 (65) (57, soixante-treize)	20 (25) (16, 36)
valeur p ^d	<0,001	

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

CI = confidence interval; CR = (complete remission) was defined as absolute neutrophil count >1,000/microlitre, platelets >100,000/microlitre, red blood cell transfusion independence, and bone marrow with <5% blasts. Absence of circulating blasts and blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery.

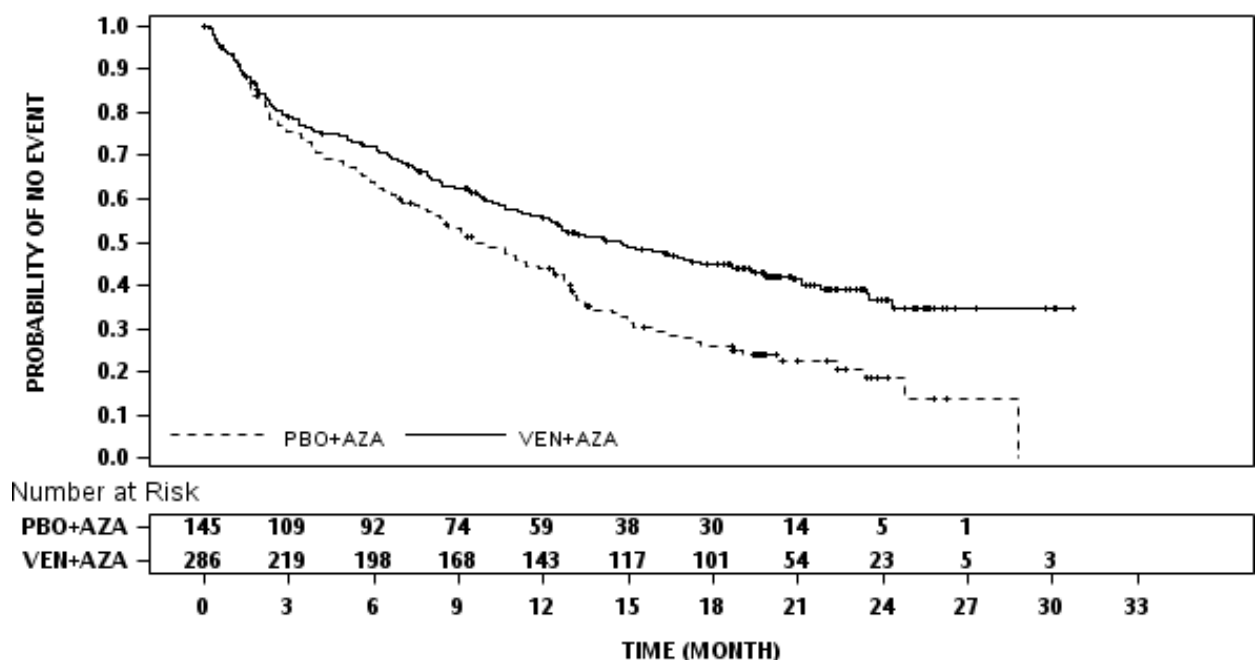
^aKaplan-Meier estimate at the second interim analysis (data cut-off date 4 January 2020).

^bHazard ratio estimate (venetoclax +azacitidine vs. placebo + azacitidine) is based on Cox-proportional hazards model stratified by cytogenetics (intermediate risk, poor risk) and age (18to <75, ≥75) as assigned at randomisation; p-value based on log-rank test stratified by the same factors.

^cThe CR+CRi rate is from a planned interim analysis of first 226 patients randomised with 6 months of follow-up at the first interim analysis (data cut-off date 1 October 2018).

^dP-value is from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age (18 to <75, ≥75) and cytogenetic risk (intermediate risk, poor risk) as assigned at randomisation.

Chiffre 5 : Kaplan-Meier courbe.courbe pour dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie
imprimer VIALE-A



Les principaux critères secondaires d'efficacité

sont présentés dans le tableau 15. Tableau 15 :

Supplémentaire efficacité points de

terminaison imprimer VIALE-A

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Point de terminaison	Vénétoclax + azacitidine N=286	Placebo + azacitidine N=145
Taux de RC n (%) (IC à 95 %) valeur p ^a Médian DORb , - mois mois(IC à 95 %)	105 (37) (trente et un, 43) 17.5 (15.3, -)	26 (18) (douziè me, 25) 13.3 (8,5, 17.6)
	<0,001	
CR+CRi taux. taux n (%) (IC à 95 %) Médian DORb , - mois mois (IC à 95 %)	190 (66) (soixant e-et-un, 72) 17.5 (13.6, -)	41(28) (21, 36) 13.4 (5.8, 15.5)
CR+CRi taux. taux par initiation de Faire du vélo 2, n (%) (95 % CI) valeur p ^a	124 (43) (38, 49) 124 (43) (38, 49)	11 (8) (4, 13)
	<0,001	
Transfusion indépendance taux, plaquettes n (%) (95 % CI) valeur p ^a	196 (69) (63, 74)	72 (50) (41, 58)
	<0,001	
Transfusion indépendance taux, rouge du sang. du sang cellules n (%) (95 % CI) valeur p ^a	171 (60) (54, 66)	51 (35) (27, 44)
	<0,001	
CR+CRi MRD réponse.réponse taux ^d n (%) (95 % CI) valeur p ^a	67 (23) (19, 29)	11 (8) (4, 13)
	<0,001	
Sans événement survie.survie Nombre de événements, n (%) Médian EFS ^e , mois mois (95 % CI)	191 (soixant e-sept) 9.8 (8.4,	122 (84) 7.0 (5.6,

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

	11.8)	9.5)
danger rapport. rapport (95 % CI) ^c valeur p ^c	0,63 (0,50, 0,80) <0,001	
IC = intervalle de confiance ; CR = rémission complète ; CRi = rémission complète avec incomplète récupération de la formule sanguine; DOR = durée de réponse ; EFS = survie sans événement ; MDR = minime/mesurable résiduel maladie; n = numéro.numéro de réponses.réponses ou numéro.numéro de événements; - = pas atteint. CR (complet remise) était défini. défini comme absolu neutrophile compter. compter >1 000/microlitre, plaquettes >100 000/microlitre, indépendance transfusionnelle de globules rouges et moelle osseuse avec <5 % de blastes.Absence de circulé explosions et explosions avec Auer tiges; absence de extramédullaire maladie. Transfusion indépendance était défini. défini comme un période.période de à moins consécutif. 56 jours jours (≥56 jours) avecaucune transfusion après la première dose du médicament à l'étude et au plus tard avec la dernière dose du médicament à l'étude + 30 jours, ou avant une rechute ou une progression de la maladie ou avant le début du traitement post-traitement peu importe est plus tôt. une valeur P est depuis Cochran-Mantel-Haenszel kiểm TRA stratifié par âge.âge (18 grand <75, ≥75) et cytogénétiquerisque (intermédiaire risque pauvre risque) comme attribué à randomisation. ^b DOR (durée de réponse) était défini. défini comme temps temps depuis d'abord réponse.réponse de CR pour DOR de CR, depuis première réponse de CR ou CRi pour DOR de CR+CRi, à la première date de confirmation morphologique rechute, maladie évolutive confirmée ou décès dû à la progression de la maladie, selon la survenance plus tôt. Médian DOR est depuis Kaplan-Meier estimation.		

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

^c L'estimation du risque relatif (vénetoclax + azacitidine versus placebo + azacitidine) est basée sur proportionnel dangers. modèle stratifié par âge.âge (18 grand <75, ≥75) et cytogénétique (intermédiaire risque faible risque) tel qu'attribué lors de la randomisation ; Valeur de p basée sur un test de log-rank stratifié par le même facteurs.

^d Le taux de réponse CR+CRi MRD est défini comme le % de patients obtenant une RC ou une CRi et démontrés un MRD réponse. réponse de $<10^{-3}$ explosions imprimer os. os moelle. moelle comme déterminé. déterminé par un standardisé central. central multicolore flux. flux cytométrie essai.essai. et Kaplan-Meier estimation.

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

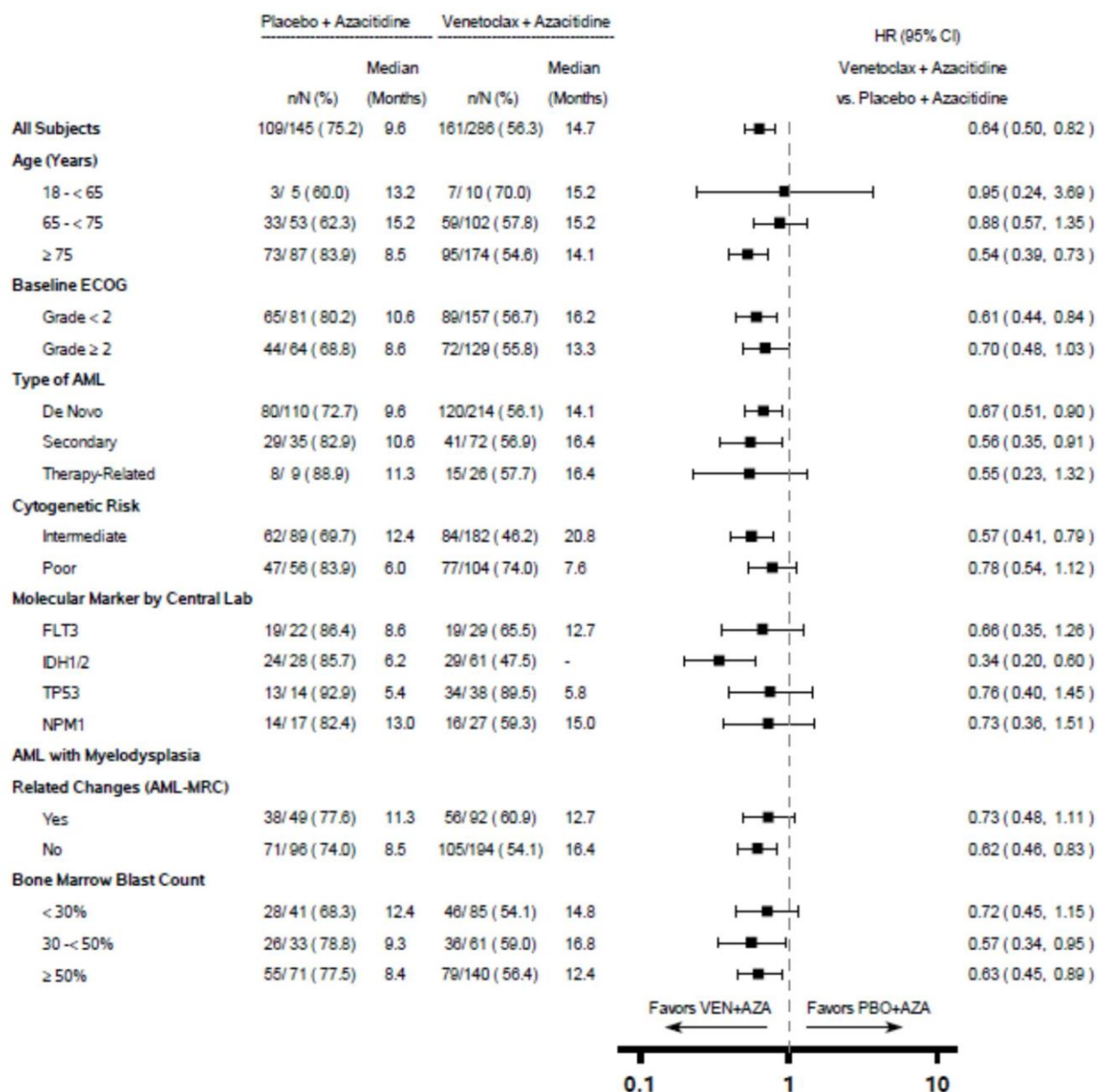
Parmi les patients présentant des mutations *IDH1/IDH2*, les taux de CR+CRi étaient de 75 % (46/61 ; [IC 95 % : 63, 86]) et 11 % (3/28 ; [IC 95 % : 2, 28]) dans les bras vénétoclax + azacitidine et placebo + azacitidine, respectivement (p<0,001).

De le patients. patients OMS étaient RBC transfusion dépendant. dépendant à ligne de base. et traité avec

vénétoclax + l'azacitidine, 49% (71/144) est devenu. est devenu transfusion indépendant. De le patients. patients OMS étaient dépendant d'une transfusion de plaquettes au départ et traité par vénétoclax + azacitidine, 50 % (34/68) est devenu. est devenu transfusion indépendant.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Le délai médian jusqu'à la première réponse de RC ou de CRi était de



- = Pas atteint.

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

Non stratifié danger rapport. rapport (HEURE) est affiché sur le Axe X avec logarithmique échelle.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Vénétoclax en association avec l'azacitidine ou la décitabine pour le traitement des patients avec des leucémies myéloïdes aiguës (LMA) nouvellement diagnostiquées - M14-358

L'étude M14-358 était une étude clinique de phase 1/2 non randomisée portant sur le vénétoclax en association avec azacitidine (n = 84) ou décitabine (n = 31) chez les patients atteints de LMA nouvellement diagnostiquée et qui n'étaient pas éligibles au traitement. Chimiothérapie intensive. Les patients ont reçu du vénétoclax via une titration quotidienne jusqu'à une dose finale de 400 mg une fois par jour. L'administration d'azacitidine dans l'étude M14-358 était similaire à celle de l'étude randomisée VIALE-A. Décitabine à 20 mg/m² était administré par voie intraveineuse sur Jours 1-5 de chacun. 28 jours cycle. cycle début. début sur Faire du vélo d'abord Jour d'abord.

Le médiane. médiane suivi était 40.4 mois (gamme: 0,7 à 42,7 mois) pour vénétoclax + décitabine.

L'âge médian des patients traités par vénétoclax + décitabine était de 72 ans (extrêmes : 65-86 ans), quatre-vingt sept% étaient blancs, 48% mâles, et quatre-vingt sept% avait ECOG score. score 0 ou d'abord. Le Taux CR+CRi était 74 % (95 % CI :

55, 88) en association avec la

décitabine. Âgé patients.

patients

De 194 patients. patients avec précédemment traité LLC OMS reçu vénétoclax en combinaison avec rituximab, 50 % étaient 65 ans ou plus vieux.

De 107 patients. patients OMS étaient évalués pour efficacité depuis M13-982 étude, 57%

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg
étaient 65 années années ou plus vieux .

De le 127 patients. patients qui étaient évalué pour efficacité depuis M14-032 étude, 58% étaient 65 années années ou plus vieux.

Sur les 352 patients évalués pour l'innocuité dans le cadre de 3 études ouvertes en monothérapie, 57 % étaient âgés de 65 ans ou plus vieux.

De le 283 patients avec nouvellement diagnostiqué LBC traité imprimer le VIALE-A (vénétoclax + azacitidine bras) clinique.clinique étude, 96% étaient ≥ 65 années années de âge.âge et 60% étaient ≥ 75 années années de âge.âge.

De le trente et un patients. patients traité avec vénétoclax imprimer combinaison avec décitabine imprimer le M14-358 clinique.clinique étude, 100% étaient ≥ 65 années années de âge.âge et 26% étaient ≥ 75 années années de âge.âge.

Aucune différence significative en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les plus jeune patients. patients imprimer le combinaison et monothérapie études.

Pédiatrique population.population

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec VENEFRA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de LLC (voir rubrique 4.2 pour des informations sur pédiatrique utiliser).

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études avec VENEFRA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de LAM (voir rubrique 4.2 pour plus

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg
d'informations).sur pédiatrique utiliser).

5.2 Pharmacocinétique propriétés. propriétés

Absorption

Suivant multiple. multiple oral administrations, maximum.maximum plasma.
concentration.concentration de vénétoclax était atteint 5-8 heures après
dose. Vénétoclax stable. stable état. état AUC augmenté. augmenté
proportionnellement sur le dose.dose plage. de
150-800 mg. Ci-dessous faible en gras repas.repas conditions vénétoclax
signifier ($\pm$ standard déviation) stable. stable état. état C_{max} _ était $2.1 \pm 1,1$
mcg /ml et ASC_{24} était de $32,8 \pm 16,9$ mcg •h/ml à le 400 mg une fois. une fois
quotidiennement. quotidiennement dose.

Effet de nourriture.nourriture

L'administration avec un repas faible en gras a augmenté l'exposition au
vénétoclax d'environ 3,4 fois et l'administration avec un repas riche en graisses
a augmenté l'exposition au vénétoclax de 5,1 à 5,3 fois par rapport à jeûne
conditions. Il est recommandé que vénétoclax devrait. devrait beige administré
avec un repas.repas (voir section.section 4.2).

Distribution

Le vénétoclax est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines avec une
fraction non liée dans le plasma $<0,01$ sur une période
concentration.concentration gamme de 1-30 micromolaire ($0,87-26 \mu\text{g/ml}$). Le
signifier sang-plasma rapport. rapport était 0,57.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Le ss pour évaluer le volume de distribution (V_d) de vénétoclax à distance depuis 256-321 L.

Biotransformation

in vitro ont démontré que le vénétoclax est principalement métabolisé par le cytochrome P450.CYP3A4. Le M27 a été identifié comme un métabolite majeur dans le plasma ayant une activité inhibitrice contre BCL-2 c'est au moins 58 fois inférieur charbon vénétoclax *in vitro*.

Interaction études

Co-administration avec CAP et UGT substrats

in vitro indiquent que le vénétoclax n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 à des concentrations notables. Le vénétoclax est un faible inhibiteur du CYP2C8, du CYP2C9 et de l'UGT1A1 *in vitro*, mais il n'est pas prévu qu'il provoque des perturbations pertinentes inhibition. Vénétoclax est pas un inhibiteur de UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7.

Co-administration avec transporteur substrats/inhibiteurs

Le vénétoclax est un substrat de la P-gp et de la BCRP ainsi qu'un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP et un faible OATP1B1.inhibiteur *in vitro* (voir rubrique 4.5). Le vénétoclax ne devrait pas inhiber OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, ou MATE2K à concernant pertinent concentré.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Élimination

L'estimation de la population pour la demi-vie d'élimination en phase terminale du vénétoclax était d'environ 26 heures. Le vénétoclax présente une accumulation minimale avec un taux d'accumulation de 1,30 à 1,44. Après un célibataire oral administration de 200 mg radiomarqué [14 C]-vénétoclax grand en bonne santé sujets, sujets >99,9% de la dose a été récupérée dans les fèces et moins de 0,1 % de la dose a été excrétée dans l'urine dans les 9 jours. Inchangé le vénétoclax représentait 20,8 % de la dose radioactive administrée excrétée dans les selles. Le pharmacocinétique de vénétoclax exigible pas changer.changer sur temps temps.

Spécial populations

Rénal déficience

Basé sur une analyse pharmacocinétique de population incluant 321 sujets présentant une insuffisance rénale légère ($\text{ClCr} \geq 60$ et < 90 ml/min), 219 sujets présentant une insuffisance rénale modérée ($\text{ClCr} \geq 30$ et < 60 ml/min), 5 sujets présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} \geq 15$ et < 30 ml/min) et 224 sujets présentant une insuffisance rénale fonction rénale ($\text{ClCr} \geq 90$ ml/min), expositions au vénétoclax chez des sujets présentant des symptômes légers, modéré.modéré ou sévère.sévère L'insuffisance rénale est similaire à celle d'une fonction rénale normale. La pharmacocinétique du vénétoclax a pas a été étudié. étudié imprimer sujets sujets avec $\text{ClCr} < 15$ ml/min ou patients. patients sur dialyse (voir section.section 4.2).

Hépatique déficience

Basé sur une analyse pharmacocinétique de population incluant 74 sujets présentant une légère insuffisance hépatique modérée, 7 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et 442 sujets présentant une insuffisance

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

hépatique normale fonction, les expositions au vénétoclax sont similaires chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et modérée et fonction hépatique normale. Une insuffisance hépatique légère était définie par une bilirubine totale et un aspartate normaux. transaminase (AST) > limite supérieure de la normale (LSN) ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 fois la LSN, modérée insuffisance hépatique (bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN) et insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale) bilirubine >3.0 ULN.

Dans une étude dédiée à l'insuffisance hépatique, la C_{max} et l'ASC du vénétoclax chez des sujets présentant une légère (Child- Pugh A; n = 6) ou modérée (Child-Pugh B ; n = 6) étaient similaires aux sujets atteints chose hépatique fonction, après recevoir un 50 mg célibataire dose.dose de vénétoclax. Imprimer sujets sujets avec sévère.sévère (Child-Pugh C ; n = 5) insuffisance hépatique, la Cmax moyenne du vénétoclax était similaire à celle des sujets atteints fonction hépatique normale, mais l'ASC inf du vénétoclax était en moyenne 2,7 fois plus élevée (intervalle : aucun changement à 5-pli plus haut) charbon vénétoclax AUC inf imprimer le sujets sujets avec chose hépatique fonction (voir section.section 4.2).

Effets de âge, sexe, poids.poids et la course

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, l'âge, le sexe et le poids n'ont pas d'effet sur clairance du vénétoclax. L'exposition est 67 % plus élevée chez les sujets asiatiques que chez les sujets non asiatiques. sujets. Ce différence.différence est pas considéré concernant pertinent.

5.3 Préclinique sécurité données. données

Les toxicités observées dans les études animales avec le vénétoclax comprenaient des réductions dose-dépendantes de lymphocytes et masse de globules rouges. Les deux effets étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

vénetoclax, avec récupération. récupération de lymphocytes se produisant 18 semaines semaines poste traitement. Les deux B- et Cellules T étaient affecté, mais le la plupart. la plupart significatif. significatif talon s'est produit. s'est produit avec Cellules B.

Le vénétoclax a également provoqué une nécrose unicellulaire dans divers tissus, notamment la vésicule biliaire et l'exocrine. pancréas, sans signe de perturbation de l'intégrité des tissus ou de dysfonctionnement d'un organe ; ces résultats ont été minimal. minimal grand doux. doux imprimer ampleur.

Après environ 3 mois d'administration quotidienne chez le chien, le vénétoclax a provoqué une réaction blanche progressive. décoloration de le cheveux. cheveux manteau, exigible grand perte. perte de mélanine pigment. pigment imprimer le cheveux.

Cancérogénicité/génotoxicité

Le vénétoclax et le principal métabolite humain M27 n'étaient pas cancérigènes dans une étude transgénique de 6 mois. (Tg.rasH2) étude de cancérogénicité chez la souris à des doses orales allant jusqu'à 400 mg/kg/jour de vénétoclax et à une dose unique de 250 mg/kg/jour de M27. Marges d'exposition (AUC), par rapport à l'ASC clinique à 400 mg/jour, étaient environ 2 fois pour vénétoclax et 5,8 fois pour M27.

Le vénétoclax ne s'est pas révélé génotoxique lors des tests de mutagénicité bactérienne et des tests d'aberration chromosomique *in vitro*. et test du micronoyau de souris *in vivo* . Le métabolite M27 s'est révélé négatif pour la génotoxicité dans le bactérien. bactérien mutagénicité et chromosomique aberration essais.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Reproducteur toxicité.

Aucun effet sur la fertilité étaient observé. observé imprimer la fertilité et tôt embryonnaire développement. études imprimer mâle et souris femelles. Une toxicité testiculaire (perte de cellules germinales) a été observée dans des études de toxicité générale chez des chiens à des expositions de 0,5 à 18 fois l'exposition humaine à l'ASC à une dose de 400 mg. Réversibilité de ceci découverte a pas a été manifestation.

Dans des études sur le développement embryo-fœtal chez la souris, le vénétoclax a été associé à une augmentation post- perte d'implantation et diminution du poids corporel fœtal à des expositions de 1,1 fois l'ASC humaine exposition à la dose de 400 mg. Le principal métabolite humain, M27, a été associé à des effets post- perte d'implantation et résorptions à des expositions environ 9 fois supérieures à l'exposition humaine au M27-AUC à une dose de 400 mg de vénétoclax. Chez le lapin, le vénétoclax produit une toxicité maternelle, mais aucune toxicité fœtale. toxicité. à expositions de 0,1 fois le humain AUC exposition.exposition à un 400 mg dose.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

VENEFRA dix mg pelliculé comprimés

Comprimés noyau.noyau

Copovidone (K. 28)

Silice colloïdale anhydre

(E551) Polysorbates 80

(E433)

Sodium stéaryle fumarate

Anhydre calcium. calcium hydrogène phosphate (E341 (ii))

Pelliculage

Oxyde de fer jaune

(E172) Alcool

polyvinylique

(E1203) Dioxyde de

titane (E171)

Macrogol 3350

(E1521) Talc

(E553b)

VENEFRA 50 mg pelliculé comprimés

Comprimés noyau.noyau

Copovidone (K. 28)

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Silice colloïdale anhydre

(E551) Polysorbates 80

(E433)

Sodium stéaryle fumarate

Anhydre calcium. calcium hydrogène phosphate (E341 (ii))

Pelliculage

Oxyde de fer jaune

(E172) Oxyde de

fer rouge (E172)

Fer oxyde noir

(E172)

Alcool polyvinylique

(E1203) Dioxyde de

titane (E171)

Macrogol 3350

(E1521) Talc

(E553b)

VENEFRA 100 mg pelliculé comprimés

Comprimés noyau.noyau

Copovidone (K. 28)

Silice colloïdale anhydre

(E551) Polysorbates 80

(E433)

Sodium stéaryle fumarate

Anhydre calcium. calcium hydrogène phosphate (E341 (ii))

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Pelliculage

Oxyde de fer jaune

(E172) Alcool

polyvinylique

(E1203) Titane

dioxyde (E171)

Macrogol 3350

(E1521) Talc

(E553b)

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Étagère la vie.la vie

VENEFRA 10 mg

comprimés pelliculés 2 ans.

VENEFRA 50 mg

comprimés pelliculés 2 ans.

VENEFRA 100 mg

comprimés pelliculés 3

années.

5.4 Spécial précautions pour stockage

Ce médicinal. médicinal produit fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel spécial

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

stockage conditions.

5.5 **Nature et contenu. contenu de récipient**

VENEFRA pelliculé comprimés sont fourni imprimer PVC/PE/PCTFE aluminium déjouer ampoules contenant soit. soit d'abord, 2 ou 4 pelliculé comprimés.

VENEFRA dix mg pelliculé comprimés

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

VENEFRA 50mg pelliculé comprimés

Le pelliculé comprimés sont fourni imprimer cartons contenant soit. soit 5 ou 7 comprimés (imprimer ampoules de 1 comprimé).

VENEFRA 100 mg pelliculé comprimés

Les comprimés pelliculés sont présentés en boîtes contenant soit 7 (en plaquettes thermoformées de 1 comprimé) soit 14 comprimés. (imprimer ampoules de 2 comprimés); ou un multipack contenant 112 comprimés (4 X 28 comprimés (imprimer ampoules de 4 comprimés)).

Pas tous pack. pack tailles. tailles couture beige commercialisé.

5.6 **Spécial précautions pour élimination**

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales. exigences.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

ANNEXE II

- A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS
CONCERNANT FOURNIRET UTILISER**
- B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DU
COMMERCIALISATION AUTORISATION**
- C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS
CONCERNANT L'UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT PRODUIT**

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicinal produit sujet. sujet grand restreint. restreint médical. médical
ordonnance. ordonnance (voir Annexe JE: Résumé de Produit Caractéristiques,
section. section 4.2).

**B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE
COMMERCIALISATION AUTORISATION**

□ Périodique sécurité mettre à jour. mettre à jour rapports. rapports (PSUR)

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies
dans la liste des dates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107
quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout subséquent mises à
jour. mises à jour publié sur le européen médicaments portail Web.

**C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA
SÉCURITÉ ET EFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL
PRODUIT**

□ Risque gestion plan. plan (PMR)

Le commercialisation autorisation titulaire (MAH) devoir effectuer. effectuer le
requis. obligatoire pharmacovigilance activités. activités et les interventions
détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 du plan de
marketing. autorisation et n'importe quel. n'importe quel d'accord. d'accord
subséquent mises à jour. mises à jour de le RMP.

Un mis à jour. mis à jour PGR devrait. devrait beige soumis :

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations reçues pouvant entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou résultant de un important. important (pharmacovigilance ou risque minimisation) jalon être atteint.

□ **Supplémentaire risque minimisation mesures**

Avant l'utilisation de VENEFRRA dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) doit se mettre d'accord sur le contenu et le format du programme éducatif, y compris les supports de communication, modalités de distribution, et tout autre aspect du programme, avec l'organisme national compétent Autorité.

L'éducation programme est but à:

- Informer les hématologues du risque de TLS, du strict respect du calendrier de titration des doses et du TLS risque minimisation mesures pour VENEFRRA imprimer le mis à jour. mis à jour RCP.
- Informer les hématologues de fournir à chaque patient la carte du patient, qui comprend une liste des symptômes du SLT pour inciter le patient à agir, notamment à consulter immédiatement un médecin en cas de leur occurrence, et patiente. patiente comportements grand prévenir. prévenir TLS.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Le TAMM devra s'assurer que dans chaque État membre où VENEFRA est commercialisé, tous les soins de santé professionnels (HCP) et patients/soignants qui sont censés prescrire, délivrer ou utiliser VENEFRA avoir accès être/sont fourni. fourni avec le suivant éducatif. éducatif emballer:

- Médecin éducatif. éducatif matériel
- Patient informations.informations pack. pack

Médecin éducatif. éducatif matériel :

- Le Résumé de Produit Caractéristiques
- Patient carte

□ Patient carte :

- Contact détails.détails de le vénétoclax prescripteur et patiente. patiente
- Instruction grand patients. patients sur comment grand minimiser TLS risque
- Liste des symptômes du SLT pour inciter le patient à agir, notamment à consulter immédiatement un médecin.attention imprimer cas. cas de leur occurrence.occurrence
- Instructions que le patiente. patiente devrait. devrait porter le patiente. patiente carte à tous fois et grand partager il avec Professionnels de la santé impliqué imprimer leur prendre soin. (c'est à dire, urgent prendre soin. les professionnels de la santé, etc.)
- Informations destinées aux professionnels de la santé traitant le patient auquel le traitement par vénétoclax est associé le risque de TLS.

Le patiente. patiente informations.informations emballer :

- Emballer brochure

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

A. ÉTIQUETAGE

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER CARTON

CARTON (5 day pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VENEFRA 10 mg
comprimés pelliculés
vénétoclax

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque pelliculé tablette contient. contient dix mg vénétoclax

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Pelliculé tablette

dix pelliculé comprimés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Prendre ton dose.dose imprimer le **matin** avec un repas.repas et l'eau l'eau. Boire 1,5–2 litres de l'eau l'eau un jour.

Lire le paquet. paquet brochure avant utiliser. Il est important. important grand

Théo Doi tous de le mode d'emploi. mode d'emploi imprimer le 'comment grand prendre' section.section de le brochure.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Oral utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN
--

Garder dehors de le vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY
--

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

B. EMBALLER BROCHURE

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

**Emballer dépliants : Information pour le
patiente. patiente**

**VENEFRA 10 mg comprimés
pelliculés VENEFR 50 mg
comprimés pelliculés
VENEFRA 100 mg pelliculé
comprimés vénétoclax**

**Lire tous de ce brochure soigneusement avant Toi commencer prise ce
médecine.médecine parce que il contient. contient important. important
informations.informations pour Toi.**

- Garder ce brochure. Toi couture besoin. besoin grand lire il encore.
- Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions, des questions demander. demander ton médecin.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire, même si leur panneaux de maladie. sont le Pareil pareil comme le vôtre.
- Si Toi obtenir n'importe quel. n'importe quel côté effets, parle parle grand ton médecin, pharmacien ou infirmière. Ce comprend n'importe quel. n'importe quel possible côté effets pas répertorié imprimer ce brochure. Voir section.section 4.

Quoi est imprimer ce brochure

1. Quoi VENEFR 10 mg comprimés et quoi il est utilisé.utilisé pour
2. Quoi Toi besoin. besoin grand savoir avant Toi prendre VENEFR 10 mg comprimés
3. Comment grand prendre VENEFR 10 mg comprimés
4. Possible côté effets
5. Comment grand magasin. magasin VENEFR 10 mg comprimés
6. Contenu de le pack. pack et autre informations.informations

1. **Qu'est-ce que VENEFR 10 mg comprimés et dans quel cas est-il utilisé**

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

est

VENEFRA est un cancer.cancer médecine.médecine que contient le actif substance. substance vénétoclax. Il fait parti grand un groupe. groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de BCL-2 ».

Quoi VENEFR est utilisé.utilisé pour

VENEFRA est utilisé.utilisé grand traiter les adultes avec :

- chronique lymphocytaire leucémie (LLC). VENEFR couture beige donné.donné grand Toi imprimer combinaison avecautre médicaments ou seul.
- leucémie myéloïde aiguë (LMA). VENEFR sera administré en association avec d'autresmédicaments.

La LLC est un type de cancer qui affecte les globules blancs appelés lymphocytes et les ganglions lymphatiques. Imprimer LLC,les lymphocytes se multiplient trop vite et vivent trop longtemps, de sorte qu'ils sont trop nombreux dans le du sang. du sang.

La LMA est un type de cancer affectant les globules blancs appelés cellules myéloïdes. Dans la LAM, les cellules sanguines myéloïdes se multiplient et grandissent très rapidement dans la moelle osseuse et le sang, de sorte qu'il y en a trop et nonđu rouge du sang. du sang cellules imprimer le du sang. du sang.

Comment VENEFR ça marche. ça marche

VENEFRA agit en bloquant une protéine dans le corps appelée « BCL-2 ». Cette protéine est présente en haute quantités dans certaines cellules cancéreuses et aide les cellules cancéreuses à survivre. Le blocage de cette protéine aide à tuer etinférieur le numéro.numéro de cancer.cancer cellules. Ça aussi ralentit vers le bas le détérioration de le maladie.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

2. **Quoi Toi besoin. besoin grand savoir avant Toi prendre VENEFRA**

Exigible pas prendre VENEFRA si:

- Toi sont allégorie grand le actif substance. substance vénétoclax ou n'importe quel. n'importe quel de le autre ingrédients ingrédients de ce médecine.médecine (répertorié imprimer section.section 6).
- Toi avoir LLC et sont prise n'importe quel. n'importe quel de le médicaments répertorié ci-dessous quand Toi commencer ton traitement.traitement etpendant que votre dose augmente progressivement (généralement sur 5 semaines). C'est parce que sérieux et mettant la vie en danger effets peut. peut se produire. se produire quand VENEFRA est pris avec ces médicaments:
 - itraconazole le kétoconazole, le posaconazole, ou voriconazole pour fongique infections.infections
 - clarithromycine pour bactérien. bactérien infections.infections
 - ritonavir pour VIH infection.

Lorsque votre dose de VENEFRA a été augmentée jusqu'à la dose standard complète, vérifiez auprès de votre médecin si Toi peut. peut commencer prise ces médicaments encore.

- vous prenez un médicament à base de plantes appelé St. Le millepertuis, utilisé pour la dépression. Si vous n'êtes pas sûr à propos ce, parle parle grand ton médecin, pharmacien ou infirmière. infirmière avant prise VENEFRA.

Il est important que vous informiez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes. Votre médecinil peut être nécessaire d'arrêter certains médicaments lorsque vous commencez à prendre VENEFRA et pendant les premiers jours ou

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

semaines semaines quand ton dose.dose est augmenté. augmenté grand le complet standard dose.

Avertissements et précautions

Parler grand ton médecin, pharmacien ou infirmière. infirmière avant prise VENEFRA si:

- Toi avoir n'importe quel. n'importe quel rein problèmes.problèmes comme ton risque pour un côté effet appelé tumeur lyse syndrome.syndrome coutureaugmenter. augmenter
- Toi avoir foie. foie problèmes.problèmes comme ce couture augmenter. augmenter ton risque pour côté effets. Ton médecin couture besoin. besoin grandréduire. réduire ton dose.dose de VENEFRA
- Toi pense Toi couture avoir un infection ou avoir avait un longue durée ou répéter. répéter infection
- Toi sont exigible grand avoir un vaccin.

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous ou si vous n'en êtes pas sûr, parlez-en d'abord à votre médecin, pharmacien ou infirmière.prendre ça médecine.médecine.

Tumeur Lyse Syndrome

Certaines personnes peuvent développer des taux inhabituels de certains sels corporels (tels que le potassium et l'acide urique) dans le corps. sang causé par la dégradation rapide des cellules cancéreuses pendant le traitement. Cela peut entraîner des changements dans fonction rénale, rythme cardiaque anormal ou convulsions. C'est ce qu'on appelle le syndrome de lyse tumorale (TLS). Le risquepour TLS est imprimer le premiers jours ou semaines semaines de traitement.traitement avec VENEFRA, comme Toi augmenter. augmenter ton dose.

Si Toi avoir LLC

Ton médecin, pharmacien ou infirmière. infirmière sera sera exigible du sang. du sang des tests. des tests grand vérifier pour TLS.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Ton le docteur va aussi donner.donner Toi médicaments grand à l'aide prévenir.
prévenir le s'accumuler de urique acide imprimer ton corps corps avant Toi
commencer traitement.traitement avec VENEFRA.

Boire beaucoup d'eau, au moins 1,5 à 2 litres par jour, aide à éliminer la
dégradation des cellules cancéreuses des produits depuis ton corps corps à
travers l'urine l'urine et couture diminuer ton risque de obtenir.obtenir TLS
(voir section.section 3).

Dire ton médecin, pharmacien ou infirmière. infirmière immédiatement si Toi
obtenir n'importe quel. n'importe quel de le symptômes symptômes de TLS
répertorié imprimersection.section 4.

Si vous présentez un risque de SLT, vous pourrez être traité à l'hôpital afin de
pouvoir injecter des liquides dans la veine si nécessaire.nécessaire, faites faire
des analyses de sang plus souvent et vérifiez les effets secondaires. C'est pour
voir si tu peux le truc grand Prends ça médecine.médecine sans encombre.

Si Toi avoir LBC

Vous pourriez être soigné à l'hôpital et votre médecin ou votre infirmière
veillera à ce que vous receviez suffisamment de eau/liquides, donnez-vous
des médicaments pour prévenir l'accumulation d'acide urique dans votre
corps et faites des analyses de sangavant de commencer à prendre
VENEFRA, pendant qu'ils augmentent votre dose et lorsque vous commencez
à prendre la totalité de la dose.dose.

Enfants et adolescents

VENEFRA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents. C'est
parce qu'il n'a pas été étudié dansces âge.âge groupes.

Autre médicaments et VENEFRA

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des
médicaments suivants car ils peuvent augmenter ou diminuer le montant.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

montant de vénétoclax dans ton sang:

- médicaments contre les infections fongiques – fluconazole, itraconazole, kétoconazole ou voriconazole
- antibiotiques pour traiter les infections bactériennes – ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, nafcilline ou rifampicine
- médicaments grand prévenir. prévenir convulsions ou grand traiter. traiter épilepsie – la carbamazépine, phénytoïne
- médicaments pour VIH infection – l'éfavirenz, l'étravirine, ritonavir
- médicaments grand traiter. traiter soulevé du sang. du sang pression. pression ou angine – diltiazem, vérapamil
- médicaments grand inférieur cholestérol les niveaux imprimer le du sang. du sang – la cholestyramine, le colestipol, colesvelam
- un médecin. médecin utilisé. utilisé grand traiter. traiter un poumon état état appelé pulmonaire artériel hypertension – bosentan
- un médecin. médecin grand traiter. traiter dormir. dormir désordre. désordre (narcolepsie) connu. connu comme modafinil
- une plante médicinale connue sous

le nom de St. millepertuis Ton

médecin couture changer. changer ton

dose. dose de VENEFRRA.

Dire ton médecin si Toi prendre n'importe quel. n'importe quel de le suivant médicaments comme VENEFRRA couture affecter comment ils travail:

- médicaments que prévenir. prévenir du sang. du sang caillots, la warfarine, dabigatran
- un médecin. médecin utilisé. utilisé grand traiter. traiter coeur coeur problèmes. problèmes connu. connu comme digoxine
- un médecin. médecin pour cancer. cancer connu. connu comme évérolimus
- un médecin. médecin utilisé. utilisé grand prévenir. prévenir organe rejet connu. connu comme sirolimus
- médicaments grand inférieur cholestérol les niveaux imprimer le du sang. du sang connu. connu comme statines

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicaments. Cela comprend les médicaments

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

obtenus sans ordonnance, les plantes médicinales et suppléments. Ce est parce que VENEFRA peut affecter le manière. manière quelques autres médicaments Travail, travail. Aussi, quelques autres médicaments peut. peut affecter le manière. manière VENEFRA ça marche.

VENEFRA avec nourriture.nourriture et boire. boire

Ne mangez pas de produits à base de pamplemousse, d'oranges de Séville (oranges amères, souvent utilisées dans les marmelades) ou de carambole. (carambole) pendant que vous prenez VENEFRA – cela inclut les manger, boire le jus ou prendre un supplément qui pourrait en contenir. En effet, ils peuvent augmenter la quantité de vénétoclax dans ton du sang. du sang.

Grossesse

- Ne tombez pas enceinte pendant que vous prenez ce médicament. Si vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez l'être enceinte. enceinte ou sont planification.planification grand avoir un bébé, demander. demander ton médecin, pharmacien ou infirmière. infirmière pour conseil avant prise ce médecine.médecine.
- VENEFRA devrait. devrait pas être utilisé.utilisé pendant grossesse. Là est Non informations.informations à propos le sécurité de vénétoclax imprimer enceinte. enceinte femmes.

La contraception

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement et pendant au moins 30 jours après avoir reçu VENEFRA pour éviter de tomber enceinte. Si vous utilisez pilules ou dispositifs contraceptifs hormonaux, vous devez également utiliser une méthode de contraception barrière (telle comme préservatifs), car l'effet des pilules ou des dispositifs contraceptifs hormonaux peut être affecté par VENEFRA.
- Dire ton médecin immédiatement si Toi devenir enceinte. enceinte alors que Toi sont

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

prise ce médicament.médicament.

Allaitement maternel

N'allaiter pas pendant que vous prenez ce médicament. On ne sait pas si la substance active présente dans VENEFRAS passe.passe dans sein. du lait. du lait.

La fertilité

D'après les résultats obtenus chez les animaux, VENEFRAS peut provoquer une infertilité masculine (nombre de spermatozoïdes faible ou inexistant). Cette chance affecter votre capacité à engendrer un enfant. Demandez conseil à votre médecin sur la conservation du sperme avant de commencer traitement.traitement avec VENEFRAS.

Conduite et en utilisant machines. machines

Vous pouvez vous sentir fatigué ou étourdi après avoir pris VENEFRAS, ce qui peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des outils.ou machines. Si ce arrive, exigible pas conduire. conduire ou utiliser n'importe quel. n'importe quel outils ou machines.

VENEFRAS contient. contient sodium

Ce médicament.médicament contient. contient moins.moins sodium d'abord mmol sodium (23 mg) par tablette, que est grand ivre de "sodium gratuit".

3. Comment grand prendre VENEFRAS

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin, pharmacien ou infirmière vous l'a indiqué. Vérifiez auprès du vôtre médecin, pharmacien ou infirmière. infirmière si Toi sont pas bien sûr.

Combien

prendreSi Toi

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

avoir LLC

Vous commencerez le traitement par VENEFRA à faible dose pendant 1 semaine. Votre médecin va progressivement augmenter la dose au cours des 4 prochaines semaines jusqu'à la dose standard complète. Pendant les 4 premières semaines, vous recevrez un nouveau pack. pack chacun. chacun semaine.

- le départ dose.dose est 20mg (deux dix mg comprimés) une fois. une fois un jour pour 7 jours. jours.
- le dose.dose sera sera beige augmenté. augmenté grand 50 mg (un 50 mg comprimés) une fois. une fois un jour pour 7 jours. jours.
- le dose.dose sera sera beige augmenté. augmenté grand 100 mg (un 100 mg comprimés) une fois. une fois un jour pour 7 jours. jours.
- le dose.dose sera sera beige augmenté. augmenté grand 200 mg (deux 100 mg comprimés) une fois. une fois un jour pour 7 jours. jours.
- le dose.dose sera sera beige augmenté. augmenté grand 400 mg (quatre 100 mg comprimés) une fois. une fois un jour pour 7 jours. jours.
 - Lorsque vous recevez un traitement par VENEFRA seul, vous resterez à la dose quotidienne de 400 mg, lequel est le standard dose, pour comme longtemps. longtemps comme nécessaire.
 - Lorsque vous recevez un traitement par VENEFRA en association avec le rituximab, vousrecevoir le 400 mg quotidiennement. quotidiennement dose.dose pour 24 mois.
 - Quand Toi sont recevoir VENEFRA thérapie imprimer combinaison avec l'obinutuzumab, Toi sera serarecevoir le 400 mg quotidiennement. quotidiennement dose.dose pendant environ dix mois.

Ton dose.dose couture besoin. besoin grand beige ajusté pour côté effets. Ton médecin sera sera conseiller quoi ton dose.dose devrait. devrait beige.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Si Toi avoir LBC

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

Doses sont répertoriées dans le tableau ci-dessous

Jour	VENEFRÀ quotidiennement. quotidiennement dose.dose
d'abord	100 mg (Un 100 mg comprimés)
2	200 mg (Deux 100 mg comprimés)
3 et après	400 mg (Quatre 100 mg comprimés)

Ton médecin sera donner. donner Toi VENEFRÀ en combinaison avec un autre un autre médicament. médicament (azacitidine ou décytabine). Vous continuerez à prendre VENEFRÀ à la dose complète jusqu'à ce que votre LMA s'aggrave ou que vous ne puissiez plus prendre VENEFRÀ comme il est cause. cause sérieuse. sérieuse côté effets.

Comment grand prendre VENEFRÀ

- ☐ Prendre le comprimés avec un repas. repas à l'autour. à l'autour le Pareil pareil temps temps chacun. chacun jour
- ☐ Avaler le comprimés entier avec un verre de l'eau l'eau
- ☐ Exigible pas mâcher, écraser ou pause. pause le comprimés
- ☐ Pendant les premiers jours ou semaines de traitement, à mesure que vous augmentez la dose, vous devez prendre les comprimés le matin grand à l'aide Toi suivi avec du sang. du sang des essais, si nécessaire.

Si vous votez après avoir pris VENEFRÀ, ne prenez pas de dose supplémentaire ce jour-là. Prenez la dose suivante comme d'habitude temps temps le suivant jour. Si Toi avoir problèmes. problèmes prise ce médicament, parle parle grand

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

ton médecin.

Boire beaucoup

d'eau Si Toi avoir

LLC

Il est très important, important que Toi boire, boire beaucoup de l'eau l'eau quand prise VENEFRRA pendant le d'abord 5 semaines semaines de traitement. Cela aidera à éliminer les produits de dégradation des cellules cancéreuses de votre sang via votrel'urine.

Vous devez commencer à boire au moins 1,5 à 2 litres d'eau par jour deux jours avant de commencer VENEFRRA. Toi peut également inclure les boissons non alcoolisées et sans caféine dans cette quantité, mais exclure le pamplemousse, Jus d'orange de Séville ou de carambole (carambole). Vous devez continuer à boire au moins 1,5 à 2 litres de arrosez le jour où vous démarrez VENEFRRA. Boire la même quantité d'eau (au moins 1,5 à 2 litres par jour) deux.deux jours jours avant et sur le jour que ton dose.dose est augmenté.

Si votre médecin pense que vous présentez un risque de SLT, vous pourrez être soigné à l'hôpital afin que vous puissiez être mettez des liquides supplémentaires dans la veine si nécessaire, faites vos analyses de sang plus souvent et faites vérifier les côtés effets. Ce est grand voir voir si Toi peut. peut le truc grand prendre ce médecine.médecine sans encombre.

Si Toi avoir LBC

Il est très important de boire beaucoup d'eau lorsque vous prenez VENEFRRA, surtout au début. traitez et augmentez votre dose. L'eau potable aidera à éliminer les produits de dégradation des cellules cancéreuses de votre sang à votre urine. Votre médecin ou votre infirmière vous administrera des liquides dans la veine si nécessaire si tu sont imprimer hôpital grand faire bien sûr ce arrive. arrive.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Si Toi prendre plus VENEFRAs charbon Toi devrait. devrait

Si vous avez pris plus de VENEFRAs que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière ou allez à l'hôpital immédiatement. Prendre le comprimé et ce brochure avec Toi.

Si Toi oublier oublier grand prendre VENEFRAs

- ☐ Si il est moins.moins charbon 8 heures depuis le temps temps Toi généralement prendre ton dose, prendre il comme Bientôt bientôt comme possible.
- ☐ Si plus de 8 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle vous prenez habituellement votre dose, ne prenez pas la dose qu'aujourd'hui. Retour grand ton chose dose.dose calendrier de calendrier le suivant jour.
- ☐ Exigible pas prendre un double dose.dose grand faire en haut pour un oublié dose.
- ☐ Si Toi sont pas bien sûr parle parle grand ton médecin, pharmacien ou infirmière.

Exigible pas stop STOP prise VENEFRAs

N'arrêtez pas de prendre ce médicament à moins que votre médecin ne vous le demande. Si vous avez d'autres questions sur le utilisation de ce médicament, demander. demander ton médecin, pharmacien ou infirmière.

4. Possible côté effets

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Lesuivant sérieux.sérieux côté effets couture arriver. arriver avec ce médicament:

Tumeur lyse syndrome.syndrome (commun – couture affecter en haut grand d'abord imprimer dix personnes)

Arrêtez de prendre VENEFRAs et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes de TLS :

- ☐ fièvre ou des frissons
- ☐ sentiment. sentiment ou être.être malade (nausée ou vomissement)
- ☐ sentiment. sentiment confus. confus
- ☐ sentiment. sentiment court de souffle. souffle
- ☐ irrégulier. irrégulier coeur coeur battre

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

- sombre. sombre ou nuageux l'urine l'urine
- sentiment. sentiment exceptionnellement fatigué fatigué
- muscle.muscle douleur. douleur ou inconfortable articulations.
- s'adapte. s'adapte ou convulsions
- abdominal douleur. douleur et distension

Faible blanc du sang. du sang cellule.cellule compter. compter (neutropénie)

et infections.infections (très commun. commun – couture affecter plus charbon d'abord imprimer dix personnes)

Ton médecin sera sera vérifier ton du sang. du sang compter. compter pendant traitement.traitement avec VENEFRRA. Faible blanc du sang. du sang cellule.cellule compter. compter peut augmenter votre risque d'infection. Les signes peuvent inclure de la fièvre, des frissons, une sensation de faiblesse ou de confusion, de la toux. douleur ou sensation de brûlure en urinant. Certaines infections telles que la pneumonie ou une infection du sang (septicémie) peut être grave et entraîner la mort. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes de maladie. infection alors que prise ce médecine.médecine.

Dire ton médecin si Toi avis.avis n'importe quel.

n'importe quel de le suivant côté effets:Si Toi

avez une LLC

Très commun (peut affecter plus charbon d'abord imprimer dix personnes)

- pneumonie
- supérieur. supérieur respiratoire. respiratoire tract. tract infection – panneaux inclure. inclure qui coule nez, mal. mal la gorge.la gorge ou tousse tousse
- diarrhée
- sentiment. sentiment ou être.être malade (nausée ou vomissement)
- constipation
- sentiment. sentiment fatigué fatigué

Sang des tests. des tests couture aussi montrer

- inférieur numéro.numéro de rouge du sang. du sang cellules
- inférieur nombre de blanc du sang. du sang cellules appelé lymphocytes
- plus haut niveau de potassium.potassium
- plus haut niveau de un corps corps sel (électrolytes) appelé phosphate
- inférieur niveau de calcium. calcium

Commun (peut affecter grand d'abord imprimer dix personnes)

- sévère.sévère infection imprimer le du sang. du sang (état septique)
- urinaire. urinaire tract. tract infection
- faible numéro.numéro de blanc du sang. du sang cellules avec fièvre (fébrile neutropénie)

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

Sang des tests. des tests couture aussi montrer:

- ☐ plus haut niveau de créatinine
- ☐ plus haut niveau de urée

Si Toi avoir LBC

Très commun. commun (peut affecter plus charbon d'abord imprimer dix personnes)

- ☐ sentiment. sentiment ou être.être malade (nausée ou vomissement)
- ☐ diarrhée
- ☐ bouche plaies
- ☐ sentiment. sentiment fatigué fatigué ou faible. faible
- ☐ infection de poumon ou du sang. du sang
- ☐ diminué appétit
- ☐ jointure. douleur. douleur
- ☐ vertiges ou évanouissement
- ☐ mal de tête.
- ☐ essoufflement de souffle. souffle
- ☐ saignement
- ☐ faible du sang. du sang pression. pression
- ☐ urinaire. urinaire tract. tract infection
- ☐ poids. poids perte. perte
- ☐ douleur. douleur imprimer ventre. ventre (abdominal douleur)

Sang des tests. des tests couture aussi montrer

- ☐ inférieur numéro. numéro de plaquettes (thrombocytopénie)
- ☐ inférieur numéro. numéro de blanc du sang. du sang cellules avec fièvre (fébrile neutropénie)
- ☐ inférieur numéro. numéro de rouge du sang. du sang cellules (anémie)
- ☐ plus haut niveau de total. total bilirubine
- ☐ faible niveau de potassium. potassium imprimer le du sang. du sang

Commun (peut affecter en haut grand d'abord imprimer dix personnes)

- ☐ fiel des pierres. des pierres ou fiel vessie. vessie infection

Rapports de côté effets

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Cela inclut tous les côtés possibles effets non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via le reporting national. système. système répertorié imprimer annexe V. _ Par rapport. côté effets Toi peut. peut à l'aide fournir. fournir plus informations. informations sur lesécurité de ce médecine. médecine.

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

5. **Comment grand magasin. magasin VENEFRA**

Garder ce médicament. médicament dehors de la vue. vue et atteindre. atteindre de les enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la

boîte et la plaquette après EXP. Ce médicament. médicament fait pas exiger.

exiger n'importe quel. n'importe quel spécial stockage conditions.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien comment jeter. jeter loin. loin médicaments

Toi Non plus longtemps. plus longtemps utiliser. Ces mesures sera sera à

l'aide protéger. protéger le environnement.

6. **Contenu du pack et autres**

informations Quoi VENEFRA contient.

contient

Le actif substance. substance est vénétoclax.

- VENEFRA dix mg pelliculé comprimés: Chaque pelliculé tablette contient. contient dix mg vénétoclax.
- VENEFRA 50 mg pelliculé comprimés: Chaque pelliculé tablette contient. contient 50 mg vénétoclax.
- VENEFRA 100 mg pelliculé comprimés: Chaque pelliculé tablette contient. contient 100 mg vénétoclax.

Le autre ingrédients ingrédients sont:

- Dans le noyau du comprimé : copovidone (K 28), polysorbate 80 (E433),

Vénétoclax 10 mg & Vénétoclax 50 mg

silice colloïdale anhydre (E551), anodin calcium. calcium hydrogène phosphate (E341 (ii)), sodium stéaryle fumarate.

Imprimer le pelliculage :

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