

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Venclxyto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Venclxyto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Venclxyto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Venclxyto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg venetoclax. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόγων, βλέπε παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκία). Venclxyto 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: Υποκίτρινο, στρογγύλο, αμφικύριο σχήματος δισκίο διαμέτρου 6 mm, χαραγμένο με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 10 στην άλλη. Venclxyto 50 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: Μπεζ, επιμήκη, αμφικύριο σχήματος δισκίο μήκους 14 mm και πλάτους 8 mm, χαραγμένο με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 50 στην άλλη. Venclxyto 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: Υποκίτρινο, επιμήκη, αμφικύριο σχήματος δισκίο μήκους 17,2 mm και πλάτους 9,5 mm, χαραγμένο με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 100 στην άλλη. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Venclxyto σε συνδυασμό με οπιουνοειδή/αυτοκίτωση ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια λευκοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1). Το Venclxyto σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1). Το Venclxyto σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ΧΛΛ· παρουσία έλλειψης T17 ή μετάλλσης στο TP53 σε ενήλικους ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι ή έχουν αποτύχει σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατίου του υποδοχέα των Β-λευκοκυττάρων ή - απουσία έλλειψης T17 ή μετάλλσης στο TP53 σε ενήλικους ασθενείς, οι οποίοι έχουν αποτύχει τόσο σε αναστολήθεραπεία όσο και σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατίου του υποδοχέα των Β-λευκοκυττάρων. Το Venclxyto σε συνδυασμό με έναν υπομεμβλιωτικό παράγοντα ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοπλασματώδη οξεία μυελοβlastic λευχαιμία (ΟΜΛ) που δεν είναι κατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία με venetoclax πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ένα γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Οι ασθενείς που έλαβαν venetoclax μπορεί να αναπτύξουν σύνδρομο λύσης όγκου (TLS). Οι πληροφορίες που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο, συμπεριλαμβανομένων της αξιολόγησης κινδύνου, των μέτρων προφύλαξης, του προγράμματος τιτλοποίησης δόσης, της παρακολούθησης εργαστηριακών εξετάσεων και των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, θα πρέπει να ακολουθούνται για την πρόληξη και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS. **Δοσολογία: Χρόνια Λευκοκυτταρική Λευχαιμία: Πρόγραμμα τιτλοποίησης δόσης:** Η δόση έναρξης είναι 20 mg ημερησίως μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες. Η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, σε μια περίοδο 5 εβδομάδων, έως την ημερήσια δόση των 400 mg, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα ασθενείς με ΧΛΛ

Εβδομάδα	Ημερήσια δόση venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης, διάρκειας 5 εβδομάδων, είναι σχεδιασμένο για να μειώνει σταδιακά το φορτίο του όγκου (ογκομείωση) και να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης TLS. Το venetoclax σε συνδυασμό με οπιουνοειδή/αυτοκίτωση: Το venetoclax χορηγείται για ένα σύνολο 12 κύκλων, κάθε κύκλος αποτελείται από 28 ημέρες 6 κύκλων σε συνδυασμό με οπιουνοειδή/αυτοκίτωση, ακολουθούμενοι από 6 κύκλους venetoclax ως μονός παράγοντας· χορηγείται 100 mg οπιουνοειδή/αυτοκίτωση την ημέρα 1 του Κύκλου 1, ακολουθούμενη από 900 mg τα οποία μπορούν να χορηγηθούν την ημέρα 1 ή την ημέρα 2. Χορηγείται 1000 mg της Ημέρας 8 και 15 του Κύκλου 1 και την ημέρα 1 κάθε επακόλουθου κύκλου 28 ημερών, για ένα σύνολο 6 κύκλων· ξεκινάτε το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax, διάρκειας 5 εβδομάδων (βλέπε Πίνακα 1) την ημέρα 22 του Κύκλου 1 του Κύκλου 8 και 15 του Κύκλου 1 και την ημέρα 1 του Κύκλου 2. Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος τιτλοποίησης της δόσης, η οματωμένη δόση του venetoclax είναι 400 mg μία φορά ημερησίως από την ημέρα 1 του Κύκλου 3 της οπιουνοειδή/αυτοκίτωσης έως την τελευταία ημέρα του Κύκλου 12· **Δόση μετά την τιτλοποίηση για το venetoclax σε συνδυασμό με οπιουνοειδή/αυτοκίτωση:** Η οματωμένη δόση του venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη είναι 400 mg μία φορά ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1 για τις λεπτομέρειες του σχήματος συνδυασμού). Χορηγείται ριτουξιμάμη αφού ο ασθενής έχει ολοκληρώσει το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης και έχει λάβει την οματωμένη ημερήσια δόση των 400 mg venetoclax για 7 ημέρες. Το venetoclax λαμβάνεται για 24 μήνες από την ημέρα 1 του Κύκλου 1 της ριτουξιμάμης (βλέπε παράγραφο 5.1). **Δόση μετά την τιτλοποίηση για το venetoclax ως μονοθεραπεία:** Η οματωμένη δόση του venetoclax είναι 400 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή να μη γίνεται πλέον ανεκτή από τον ασθενή. **Οξεία Μυελοβlastic Λευχαιμία:** Το οματωμένο δοσολογικό σχήμα του venetoclax (συμπεριλαμβανομένης της τιτλοποίησης της δόσης) παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Πίνακας 2: Αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με ΟΜΛ

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

Η οξαλιπλίνη πρέπει να χορηγείται σε δόση των 75 mg/m² σωματικής επιφάνειας (BSA) είτε ενδοφλέβια είτε υποδόρια τις Ημέρες 1-7 κάθε κύκλου 28 ημερών ξεκινώντας από την ημέρα 1 του Κύκλου 1. Η δεσθαβίνη πρέπει να χορηγείται σε δόση των 20 mg/m² BSA ενδοφλέβια τις Ημέρες 1-5 κάθε κύκλου 28 ημερών ξεκινώντας από την ημέρα 1 του Κύκλου 1. Η δοσολογία του venetoclax μπορεί να διακοπεί, κατά περίπτωση, για τη διαχείριση των αιματολογικών τοξικοτήτων και την αποκατάσταση των αιματολογικών εξετάσεων (βλέπε Πίνακα 6). Το venetoclax σε συνδυασμό με έναν υπομεμβλιωτικό παράγοντα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. **Πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου (TLS):** Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με venetoclax μπορεί να εμφανίσουν TLS. Για ειδικές λεπτομέρειες σχετικά με τη διαχείριση ανάλογα με την ένδειξη της νόσου πρέπει να ανατρέξετε στην αντίστοιχη παράγραφο παρακάτω. Χρόνια Λευκοκυτταρική Λευχαιμία: Το venetoclax μπορεί να προκαλέσει ταχεία μείωση του όγκου, και ως εκ τούτου ενέχει κίνδυνο για TLS στην αρχική φάση τιτλοποίησης της δόσης, διάρκειας 5 εβδομάδων σε όλους τους ασθενείς με ΧΛΛ, ανεξάρτητα από το φορτίο του όγκου και άλλα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Μετά από 6 με 8 ώρες από την πρώτη δόση venetoclax, καθώς και σε κάθε αύξηση της δόσης, μπορεί να παρατηρηθούν μεταβολές στους ηλεκτρολύτες που συνδυάζονται με TLS, οι οποίες απαιτούν έγκαιρη αντιμετώπιση. Αξιολογήστε τους ειδικούς, για κάθε ασθενή, παράγοντες όσον αφορά το επίπεδο κινδύνου εμφάνισης TLS και χορηγήστε ενδύσταση για λόγους προφύλαξης και αντι-υπεροσμωτική αγωγή στους ασθενείς πριν από την πρώτη δόση του venetoclax για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS. Οι κινδύνους εμφάνισης TLS ποικίλλει και βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηρώσεων, ιδιαίτερα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] <80 ml/min) και του φορτίου του όγκου. Ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί καθώς μειώνεται το φορτίο του όγκου με τη θεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.4). Πριν την έναρξη της θεραπείας με venetoclax πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς εκτίμηση του φορτίου του όγκου, που να περιλαμβάνει ακτινολογική αξιολόγηση (π.χ., αξονική τομογραφία). Πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των αιματολογικών εξετάσεων (κάλιο, ουρικό οξύ, φωσφόρος, ασβέστιο και κρεατινίνη) και να διορθώνονται προληπτικά διαταραχές. Ο Πίνακας 3 παρακάτω περιγράφει την προτεινόμενη προφλακτική αγωγή για το TLS και την παρακολούθησή κατά τη θεραπεία με venetoclax, σύμφωνα με τον καθορισμό του φορτίου του όγκου βάσει των δεδομένων κλινικών μελετών (βλέπε παράγραφο 4.4). Επιπλέον, όλοι οι συννοσηρώσεις των ασθενών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη λήψη κατάλληλης για τον κίνδυνο προφλακτικής αγωγής και παρακολούθησης, στο πλαίσιο είτε περιλαμβανόμενης σε εξωτερικά ιατρεία είτε νοσοκομειακής περιθαλάφξης.

Πίνακας 3: Προτεινόμενη προφλακτική αγωγή για το TLS βάσει του φορτίου του όγκου σε ασθενείς με ΧΛΛ

Φορτίο του όγκου	Προφλακτική αγωγή		Παρακολούθηση αιματολογικών εξετάσεων ^a
	Ενυδάτωση ^b	Αντι-υπεροσμωτική αγωγή ^c	
Χαμηλό	Όλοι οι λεμφαδένες (LN) <5 cm KAI ALC <25 x10 ⁹ /L	Από το στόμα (1,5-2 L)	Αλλοπουρινόλη Εξωτερικά ιατρεία · Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες · Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση

Μεταίο	Οποιοδήποτε λεμφαδένες (LN) 5 cm ή <10 cm H ALC ≥25 x10 ⁹ /L	Από το στόμα (1,5-2 L) και εξετάστε το ενδεχόμενο επιπλέον ενδοφλέβιας χορήγησης	Αλλοπουρινόλη, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης ραυτοκίτωσης αν η τιμή ουρικού οξέος είναι υψηλή κατά την έναρξη	Εξωτερικά ιατρεία · Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες · Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση · Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Εξετάστε το ενδεχόμενο νοσηλείας των ασθενών με CrCl <80 ml/min, βλέπε παρακάτω για την παρακολούθηση σε νοσοκομείο
Υψηλό	Οποιοδήποτε λεμφαδένες (LN) ≥10 cm H ALC ≥25 x10 ⁹ /L ΚΑΙ οποιοδήποτε λεμφαδένες (LN) ≥5 cm	Από το στόμα (1,5-2 L) και ενδοφλέβια (150-200 ml/hr όπως γίνεται ανεκτό)	Αλλοπουρινόλη, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης ραυτοκίτωσης αν η τιμή ουρικού οξέος είναι υψηλή κατά την έναρξη	Στο νοσοκομείο · Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 4, 8, 12 και 24 ώρες · Εξωτερικά ιατρεία · Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες

ALC = απόλυτος αριθμός λευκοκυττάρων, CrCl = καθαρός κρεατινίνης, LN = λεμφαδένες.
^aΖητείται από τους ασθενείς να πίνουν καθημερινά νερό ξεκινώντας 2 ημέρες πριν και καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης, ειδικότερα πριν και κατά τη διάρκεια των ημερών χορήγησης της δόσης κατά την έναρξη, καθώς και σε κάθε επακόλουθη αύξηση της δόσης. Χορηγείται ενδοφλέβια ενδύσταση σε κάθε ασθενή που δεν έχει αναζητηθεί από το σύστημα ενδύστασης.
^bΑρχίστε τη χορήγηση αλλοπουρινόλης ή του αναστολέα της οξειδάσης της ζανθίνης 2 έως 3 ημέρες πριν από την έναρξη του venetoclax.
^cΑξιολογήστε τις αιματολογικές εξετάσεις (κάλιο, ουρικό οξύ, φωσφόρος, ασβέστιο και κρεατινίνη), επανεξετάστε σε πραγματικό χρόνο.
^dΣε επακόλουθες αυξήσεις της δόσης, παρακολουθήστε τις αιματολογικές εξετάσεις στις 6 έως 8 ώρες και στις 24 ώρες για τους ασθενείς που εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης TLS.

Πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης για το σύνδρομο λύσης όγκου και άλλες τοξικότητες: Χρόνια Λευκοκυτταρική Λευχαιμία: Μπορεί να χρειαστεί η διακοπή και/ή η μείωση της δόσης για τοξικότητες. Βλέπε Πίνακα 4 και Πίνακα 5 για τις προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης για τοξικότητες που σχετίζονται με το venetoclax.

Πίνακας 4: Προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης του venetoclax για τοξικότητες^a στη ΧΛΛ

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

Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του venetoclax σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται μείωση της δόσης κατά λιγότερο από 100 mg για περισσότερο από 2 εβδομάδες.
^aΟι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατηγοριοποιήθηκαν με τη χρήση της έκδοσης 4.0 των Κοινών Κριτηρίων Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI CTCAE version 4.0).
^bΤο κλινικό TLS προσδιορίστηκε ως εργαστηριακό TLS με κλινικές επιπτώσεις όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακές αρρυθμίες ή επιληπτικές κρίσεις ή και αφιόνιο θάνατο (βλέπε παράγραφο 4.8).

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

Δόση κατά τη διακοπή (mg)	Δόση επανέναρξης (mg) ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^aΗ τροποποιημένη δόση πρέπει να συνεχίζεται για 1 εβδομάδα πριν την αύξηση της δόσης.

Σε ασθενείς που τους διακόπη προοριμνά η δόση για περισσότερο από 1 εβδομάδα κατά τις πρώτες 5 εβδομάδες της τιτλοποίησης της δόσης ή για περισσότερο από 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης τιτλοποίησης δόσης, ο κίνδυνος εμφάνισης TLS πρέπει να επανεκτιμηθεί ώστε να καθορίζεται εάν είναι απαραίτητη η επανέναρξη σε μειωμένη δόση (π.χ., όλα ή ορισμένα επεισόδια της τιτλοποίησης της δόσης, βλέπε Πίνακα 5). Οξεία Μυελοβlastic Λευχαιμία: Η τιτλοποίηση της ημερησίας δόσης venetoclax είναι 3 ημέρες με οξαλιπλίνη ή δεσθαβίνη (βλέπε Πίνακα 2). Πρέπει να ακολουθούνται τα μέτρα προφύλαξης που αναφέρονται παρακάτω: Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων <25 x 10⁹/L πριν την έναρξη του venetoclax και μπορεί να απαιτείται κυταρομειωτική πριν από τη θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να λαμβάνουν αντι-υπεροσμωτικούς παράγοντες πριν από την έναρξη της πρώτης δόσης του venetoclax κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με venetoclax, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των αιματολογικών εξετάσεων (κάλιο, ουρικό οξύ, φωσφόρος, ασβέστιο και κρεατινίνη) και να διορθώνονται προληπτικά διαταραχές. Πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές εξετάσεις για TLS πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες μετά από κάθε νέα δόση κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης και 24 ώρες μετά την επείγουσα της τελευταίας δόσης. Για ασθενείς με παραγόντες κινδύνου για TLS (π.χ., κυκλοφορούντες θρόμβοι, υψηλό φορτίο σωματικής της λευχαιμίας στο μίελο των οστών, αυξημένα επίπεδα γαλακτικής οξυοξογονικής [LDH] πριν από τη θεραπεία ή μειωμένη νεφρική λειτουργία) πρέπει να εξετάζονται πρόσθετα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης εργαστηριακής παρακολούθησης και της μείωσης της αρχικής δόσης του venetoclax. Παρακολουθείτε συχνά τις αιματολογικές εξετάσεις μέχρι την υποχώρηση των κυταρομειωτικών. Η τροποποίηση της δόσης και οι διακοπές για κυταρομειωτικές εξάρσεις από την κατάσταση υγείας. Οι τροποποιήσεις της δόσης του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρούνται στον Πίνακα 6.

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

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Εμφάνιση	Τροποποίηση δόσης
Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Υπερτεροστένωση 4 ^{ου} βαθμού (AUC < 500/μικρολιτρό) με ή χωρίς πυρετό ή λήθαργη ή θρομβοπενία 4 ^{ου} βαθμού (αριθμός αιμοπεταλίων < 25 x 10 ⁹ /μικρολιτρό)	Εμφάνιση πριν από την επόμενη ύφεση*	Στις περισσότερες περιπτώσεις, μην διακόπτετε το venetoclax σε ασθενείς με αζακτινίνη ή δεσλοβινίνη λόγω κυτταρογενών πριν από την επόμενη ύφεση.
Επακόλουθες εμφανίσεις σε κύκλους μετά την επίτευξη ύφεσης και διάκριση 7 ημερών/τουλάχιστον 7 ημερών	Καθιερώστε τον επόμενο κύκλο του venetoclax σε συνδυασμό με αζακτινίνη ή δεσλοβινίνη και παρακολουθήστε τις αιματολογικές εξετάσεις. Χρησιμοποιήστε G-CSF εάν ενδείκνυται κλινικά για ουδετεροπενία. Μόλις υποχωρήσει σε 1 ^ο ή 2 ^ο βαθμού, συνεχίστε το venetoclax στην ίδια δόση σε συνδυασμό με αζακτινίνη ή δεσλοβινίνη.	Καθιερώστε τον επόμενο κύκλο του venetoclax σε συνδυασμό με αζακτινίνη ή δεσλοβινίνη και παρακολουθήστε τις αιματολογικές εξετάσεις. Χρησιμοποιήστε G-CSF εάν ενδείκνυται κλινικά για ουδετεροπενία. Μόλις υποχωρήσει σε 1 ^ο ή 2 ^ο βαθμού, συνεχίστε το venetoclax στην ίδια δόση σε συνδυασμό με αζακτινίνη ή δεσλοβινίνη και μελέτε το venetoclax κατά 2,3 φορές σε κάθε έναν από τους επόμενους κύκλους, όπως 21 ημέρες από 7 ημέρες. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της αζακτινίνης για πρόσθετες πληροφορίες.
Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Μη αιματολογικές τοξικότητες 3 ^{ου} ή 4 ^{ου} βαθμού	Κάθε εμφάνιση	Διακόψτε το venetoclax εάν δεν επιλυθεί με υποστηρικτική φροντίδα. Μετά την υποχώρηση σε 1 ^ο βαθμού ή σε επίπεδο αρχικής αξιολόγησης, συνεχίστε τη χορήγηση του venetoclax στην ίδια δόση.
*Εξέταση το ενδεχόμενο αξιολόγησης του μυελού του οστού.		

Τροποποιήσεις της δόσης για χρήση με ανασταλείς του CYP3A: Η ταυτόχρονη χρήση venetoclax με ισχυρούς ή μέτριους ανασταλείς του CYP3A αυξάνει την έκθεση σε venetoclax (δηλ. C_{max} και AUC) και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για TLS κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης πτώσης της δόσης και για άλλες τοξικότητες (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με XLL, η ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς ανασταλείς του CYP3A αντενδείκνυται κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης πτώσης της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5). Για όλους τους ασθενείς, εάν πρέπει να χρησιμοποιηθούν ανασταλείς του CYP3A, ακολουθήστε τις συστάσεις για τη διαχείριση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου που αναφέρονται στον Πίνακα 7. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας και μπορεί να χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Η δόση venetoclax που χρησιμοποιείται πριν από την έναρξη του ανασταλείου του CYP3A πρέπει να συνεχίζεται 2 με 3 ημέρες μετά τη διακοπή του ανασταλείου (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

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

Αναστολέας	Δόση	XLL	ΟΜΑ
Ισχυροί ανασταλείς του CYP3A	Εναρξη και φάση πτώσης δόσης	Αντενδείκνυται	Ημέρα 1– 10 mg Ημέρα 2– 20 mg Ημέρα 3– 50 mg Ημέρα 4– 100 mg ή λιγότερο
	Σταθερή ημερήσια δόση (Μετά τη φάση πτώσης δόσης)	Μειώστε τη δόση του venetoclax σε 100 mg ηλιγότερο (ή κατά τουλάχιστον 75% εάν έχει ήδη τροποποιηθεί για άλλους λόγους)	
Μέτριοι ανασταλείς CYP3A*	Όλες	Μειώστε τη δόση του venetoclax τουλάχιστον κατά 50%	

*Σε ασθενείς με XLL, αποφεύγετε ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με μέτριους ανασταλείς του CYP3A κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης πτώσης της δόσης. Εξετάστε αναλυτικώς θεραπευτικές αναγνώσεις ή μείωση της δόσης του venetoclax όπως περιγράφεται σε αυτόν τον πίνακα.

Πρόσληψη δόσης: Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση venetoclax για έως 8 ώρες από τη στιγμή που τη λαμβάνει συνήθως, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείχεται το συντομότερο δυνατόν την ίδια ημέρα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση για περισσότερο από 8 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παραλείχεται και πρέπει να συνεχίσει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα. Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό μετά τη λήψη της δόσης, δεν πρέπει να πάρει επιπλέον δόση εκείνη την ημέρα. Η επόμενη συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να ληφθεί στη συνήθη ώρα την επόμενη ημέρα. **Είδωσι πλίνθιου/ Ηλεκτρομυογράφημα:** Δεν απαιτείται συγκεκριμένη προσαρμογή της δόσης σε ηλεκτρομυογενείς ασθενείς (ηλεκτράς ≥ 65 ετών) (βλέπε παράγραφο 5.1). **Νεφρική διακλινοποίηση:** Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (CrCl < 80 ml/min) ενδέχεται να απαιτούν εντατικότερη παρακολούθηση και παρακολούθηση για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης TLS κατά την έναρξη και κατά τη φάση πτώσης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Ημερήσια παραπάνω «Πρόληψη του συνδρόμου λήθης όγκου (TLS)»): Το venetoclax πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διακλινοποίηση (CrCl ≥ 15 ml/min και < 30 ml/min) μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας λόγω αυξημένου κινδύνου νεφρικής TLS (βλέπε παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική διακλινοποίηση (CrCl ≥ 15 ml/min και < 90 ml/min) (βλέπε παράγραφο 5.2). **Ηπατική διακλινοποίηση:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική διακλινοποίηση (βλέπε παράγραφο 5.2). Ασθενείς με μέτρια ηπατική διακλινοποίηση πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης πτώσης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική διακλινοποίηση συνιστάται μείωση της δόσης κατά τουλάχιστον 50% κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.2). Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8). **Παιδιατρικός πλίνθιου/ Ηλεκτρομυογράφημα:** Το venetoclax είναι κατάλληλο για χρήση σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης: Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Venlyngo προορίζεται για από του στόματος χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευτούν το καταπίνονται το δισκίο ολόκληρο, με νερό, την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται με ένα γεύμα ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος έλλειψης αποτελεσματικότητας (βλέπε παράγραφο 5.2). Το δισκίο δεν πρέπει να μασάται, να συνθλιβεί, ή να θραυστεί πριν την κατάποση. Κατά τη διάρκεια της φάσης πτώσης της δόσης, το venetoclax πρέπει να λαμβάνεται το πρωί για να διευκολυνθεί η παρακολούθηση των εργαστηριακών εξετάσεων. Τα προϊόντα κρέμαστρο, τα νεράντζια και η αφερόρα (καρμολίβη ή starfruit) πρέπει να αποφευχθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.5). **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερπαισιότητα ή δραστηριότητα οστική ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Σε ασθενείς με XLL, η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς ανασταλείς του CYP3A κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης πτώσης της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Σε όλους τους ασθενείς, η ταυτόχρονη χρήση οξυκαζονατών που περιέχουν St. John's wort (βαλσαμόχορτο) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Σύδρομο λήθης όγκου:** Περιστατικά συνδρόμου λήθης όγκου, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση και νεφρικής ανεπάρκειας, που απαιτούσε απομόλωση, αναφέρθηκαν σε ασθενείς όταν έλαβαν θεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.8). Το venetoclax μπορεί να προκαλέσει ταχεία μείωση του όγκου, και ως εκ τούτου ενέχει κίνδυνο εμφάνισης TLS κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της φάσης πτώσης της δόσης. Μεταβολές στους ηλεκτρολύτες που συνδυάζονται με TLS, οι οποίες απαιτούν άμεση αντιμετώπιση μπορεί να συμβούν 6 με 8 ώρες μετά την πρώτη δόση venetoclax, καθώς και σε κάθε αύξηση της δόσης. Κατά την παρακολούθηση μετά τη κυκλοφορία, αναφέρθηκε TLS, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων συμβάντων, μετά από εφάπαξ δόση 20 mg venetoclax. Οι πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη στην παράγραφο 4.2, συμπεριλαμβανομένων της αξιολόγησης κινδύνου, των μέτρων προφύλαξης, του φαρμάκου τροποποίησης και τροποποίησης δόσης, της παρακολούθησης εργαστηριακών εξετάσεων και των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου θα πρέπει να ακολουθούνται για την πρόληψη και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS. Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS ποικίλλει και βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηρώσεων (ιδιαίτερα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας), του φορτίου όγκου και της σπληνομεγαλίας στην XLL. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να αναζητούνται για τον κίνδυνο και πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη προφύλαξη για TLS, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης και των αντι-υπερηχογενών. Πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές εξετάσεις και οι διαταραχές να διορθώνονται άμεσα. Καθώς ο κίνδυνος συνολικός κίνδυνος αυξάνεται να λαμβάνονται με ένα ελαφρύ μεσημεριανό γεύμα, συχνή παρακολούθηση, νοσηλεία. Δεν απαιτείται, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση. Κατά την επανέναρξη του venetoclax, θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης δόσης (βλέπε Πίνακα 4 και Πίνακα 5). Οι οδηγίες για την «Πρόληψη του συνδρόμου λήθης όγκου (TLS)» πρέπει να ακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.2). Η ταυτόχρονη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος με ισχυρούς ή μέτριους ανασταλείς του CYP3A αυξάνει την έκθεση σε venetoclax (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3). Επιπλέον, οι ανασταλείς της P-gp ή της BCRP μπορεί να αυξήσουν την έκθεση σε venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.5). **Ουδετεροπενία και λήθαργος:** Σε ασθενείς με XLL, έχει αναφερθεί 3^ο ή 4^ο βαθμού ουδετεροπενία σε ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε μελέτες συνδυασμού με ριτουξιμάζη ή αμυντοξοζομίνη και με μελέτες μονοθεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με ΟΜΑ, η ουδετεροπενία 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού είναι συχνή πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι

αριθμούς του ουδετεροφίλων μπορεί να επιδεινωθούν με το venetoclax σε συνδυασμό με ένα υπομυελωλυτικό παράγοντα. Η ουδετεροπενία μπορεί να επανεμφανιστεί σε επακόλουθους κύκλους θεραπείας. Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να γίνεται πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Σε ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία συνιστάται προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2). Έγουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης με θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Απαιτείται παρακολούθηση τυχόν σημείων και συμπτωμάτων λοιμώξεων. Πιθανολογούνται λοιμώξεις πρέπει να λαμβάνουν άμεση θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων αντιμικροβιακών, προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης και χρήση αυξημένων παραγόντων (π.χ., G-CSF), όπως απαιτείται (βλέπε παράγραφο 4.2). **Ανοσοπενία:** Η ανοσοπενία και αποτελεσματικότητας της ανοσοπενίας με εμφάνιση βήχους, ιούς, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με venetoclax δεν έχει μελετηθεί. Τα βήχους ζώντων ιών δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έπειτα, μέχρι την ανάκαμψη των B-λεμφοκυττάρων. **Επινεφρίνη του CYP2A:** Η συγχρόνηση επαγωγών του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση σε venetoclax και, κατά συνέπεια, σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Η ταυτόχρονη χρήση venetoclax με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφευχθεί (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). **Γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία:** Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικό μέθοδο αντισύλληξης όταν παίρνουν venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.6). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Το venetoclax μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. **Παράγοντες που μπορεί να μεταβάλλουν τις συγκεντρώσεις του venetoclax στο πλάσμα: Αναστολείς του CYP3A:** Η συγχρόνηση 400 mg κετοκοναζόλης από ημερησίως, ενός ισχυρού ανασταλείου του CYP3A, της P-gp και της BCRP, για 7 ημέρες σε 11 ασθενείς, αύξησε τη C_{max} του venetoclax κατά 2,3 φορές και την AUC κατά 6,4 φορές. Η συγχρόνηση 50 mg μιταφονίνης από ημερησίως, ενός ισχυρού ανασταλείου του CYP3A και της P-gp, για 14 ημέρες σε 6 υγιείς άτομα, αύξησε τη C_{max} του venetoclax κατά 2,4 φορές και την AUC κατά 7,9 φορές. Σε σύγκριση με 400 mg venetoclax που χορηγήθηκαν μόνο του, η συγχρόνηση 300 mg ποσοκοναζόλης, ενός ισχυρού ανασταλείου του CYP3A και της P-gp, με venetoclax 50 mg και 100 mg για 7 ημέρες σε 12 ασθενείς αύξησε την τιμή C_{max} του venetoclax σε 1,6 φορές και 1,9 φορές και την AUC σε 1,9 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα. Η συγχρόνηση του venetoclax με άλλους ισχυρούς ανασταλείς του CYP3A προβλέπεται να προκαλέσει αύξηση της AUC του venetoclax κατά μέσο όρο 5,8 με 7,8 φορές. Για ασθενείς που απαιτούν ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς ανασταλείς του CYP3A (π.χ., πρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσοκοναζόλη, βορκανοζόλη, κλαριθρομυκίνη, ριτουξιμάζη) ή τη μέτρηση ανασταλείου του CYP3A (π.χ., σπιροβόλολη, διλαξέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) η χορήγηση του venetoclax θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τον Πίνακα 7. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας και μπορεί να χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Η δόση venetoclax που χρησιμοποιείται πριν από την έναρξη του ανασταλείου του CYP3A πρέπει να συνεχίζεται 2 με 3 ημέρες μετά τη διακοπή του ανασταλείου (βλέπε παράγραφο 4.2). Τα προϊόντα κρέμαστρο, τα νεράντζια, και η αφερόρα (καρμολίβη ή starfruit) πρέπει να αποφευχθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax, καθώς περιέχουν ανασταλείς του CYP3A. **Αναστολείς των P-gp και BCRP:** Το venetoclax είναι ένα υποστρώμα της P-gp και της BCRP. Η συγχρόνηση μιας εφάπαξ δόσης 600 mg ριτουξιμάζης, ενός ανασταλείου της P-gp, σε 11 υγιή άτομα αύξησε τη C_{max} του venetoclax κατά 106% και την AUC κατά 78%. Η ταυτόχρονη χρήση venetoclax με ανασταλείς των P-gp και BCRP κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης πτώσης της δόσης πρέπει να αποφευχθεί. Αν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας ανασταλέας των P-gp και BCRP οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.4). **Επινεφρίνη του CYP3A:** Η συγχρόνηση 600 mg ριτουξιμάζης από ημερησίως, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, για 13 ημέρες σε 10 υγιή άτομα (π.χ., XLL) αυξήθηκε κατά 42% και την AUC κατά 71%. Η ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (π.χ., καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριτουξιμάζη) ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ., βοσοεντίνη, εφεδρίνη, ερυθροβίνη, μορφολίνη, νορακεμίνη) πρέπει να αποφευχθεί. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου θανάτου με μικρότερη επαγωγή του CYP3A. Η χρήση οξυκαζονατών που περιέχουν St. John's wort (βαλσαμόχορτο) αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax, καθώς μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα (βλέπε παράγραφο 4.3). **Αδρενοκίνη:** Σε μία μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου σε 12 υγιή άτομα, η συγχρόνηση 500 mg αδρενοκίνης την πρώτη ημέρα, ακολουθούμενη από 250 mg αδρενοκίνης από ημερησίως για 4 ημέρες, μείωσε τη C_{max} του venetoclax κατά 25% και την AUC κατά 35%. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν συγχρόνηται για σύντομο χρονικό διάστημα αδρενοκίνη με venetoclax. **Παράγοντες που μειώνουν την έκθεση του venetoclax:** Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πλίνθιου, παράγοντες που μειώνουν την έκθεση του venetoclax (π.χ., ανασταλείς της ανίλης πρωτονίων, ανταγωνιστές των υποδοχών του H₂, αντισυμπτωτικά) δεν επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του venetoclax. **Δυσμετρικοί παράγοντες γαλακτικού όξου:** Δεν συνιστάται η συγχρόνηση δυσμετρικών παραγόντων γαλακτικού όξου με venetoclax, καθώς αυτό μπορεί να μειώσει την απόρριψη του venetoclax. Εάν ένας δυσμετρικός παράγοντας γαλακτικού όξου βρίσκεται να συγχρόνηται με venetoclax, πρέπει να ακολουθείται η ΠΠΠ του δυσμετρικού παράγοντα γαλακτικού όξου για να μειωθεί ο κίνδυνος αλληλεπιδράσεων και το venetoclax πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 4-6 ώρες μετά τον θεραπευτικό παράγοντα. **Παράγοντες που αποκλίνουν από τις επιδράσεις από ανασταλείς στο πλάσμα από το venetoclax: Βαρφαρόλη:** Σε μία μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου σε τρεις υγιείς ασθενείς, η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 400 mg venetoclax με 5 mg βαρφαρόλης οδήγησε σε 18% με 28% αύξηση της C_{max} και της AUC της βαρφαρόλης και 5% βαρφαρόλης. Επειδή το venetoclax δεν χορηγείται σε σταθερή κατάσταση, σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρόλη συνιστάται η στενή παρακολούθηση του INR (international normalized ratio). **Προφίλματα της P-gp της BCRP και του OATP1B:** Το venetoclax είναι ένας ανασταλέας της P-gp, της BCRP και του OATP1B *in vivo*. Σε μία μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου, η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg venetoclax με 0,5 mg θιοθιόλη, ένα υποστρώμα της P-gp, οδήγησε σε 35% αύξηση της C_{max} και 9% αύξηση της AUC της θιοθιόλης. Η συγχρόνηση υποστρώματων της P-gp ή της BCRP με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ., θιοθιόλη, διβαρταάν, ερυθρομυκίνη, πρόληψη) με το venetoclax πρέπει να αποφευχθεί. Σε περίπτωση που πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα υποστρώμα της P-gp ή της BCRP με στενό θεραπευτικό δείκτη, πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή. Για ένα από τα στόματα χορηγούμενα, ενδοσκόπιο σε ανασταλέα της P-gp του γαστρεντερικού σωλήνα, υποστρώμα της P-gp ή της BCRP (π.χ., διβαρταάν, ελεσιτάλη), η χορήγηση του πρέπει να απέχει από τη χορήγηση του venetoclax όσο το δυνατό περισσότερο ώστε να ελαττωθεί η πιθανή αλληλεπίδραση. Εάν μία σταθερή (υπόστρώμα OATP) χορηγούμενη ταυτόχρονα με venetoclax συνιστάται στενή παρακολούθηση της τοξικότητας που σχετίζεται με τις στατικές. **4.6 Γνωστική, κόπηση και λήθαργος:** Γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληξη οι γυναίκες: Οι γυναίκες πρέπει να αποφευχθούν να μείνουν έγκυες ενώ παίρνουν το venetoclax και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι εκ τούτου, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληξης όταν παίρνουν το venetoclax και για 30 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επί του παρόντος, δεν έχει γνωστό εάν το venetoclax μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών και, κατά συνέπεια, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να προσέχουν να μείνουν έγκυες. **Κόπηση:** Με βάση μελέτες σε ζώα για την εμφάνιση τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3), το venetoclax μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν επαρκή και επιβεβαιωμένα δεδομένα από τη χρήση του venetoclax σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το venetoclax δεν ανιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικό μέθοδο αντισύλληξης. **Λήθαργος:** Δεν έχει γνωστό εάν το venetoclax ή οι μεταβολίτες του επηρεάζουν στο ανθρώπινο DNA. Ο κίνδυνος στα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλαγμός πρέπει να διακοπεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Venlyngo. **Λοιμώξεις:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους για την επίδραση του venetoclax στη γνομική. Η ανώτερη γνομική μπορεί να μειωθεί από τη θεραπεία με το venetoclax, βάσει μελέτες τοξικότητας σε όχους σκύλου σε ανάλογη κλίμακα έκθεση (βλέπε παράγραφο 3.5). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, η σύσταση για την αποθήκευση σπέρματος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ορισμένους άνδρες ασθενείς. **4.7 Επιδράσεις στην κληρονομική οδήγηση και γεριαίοι μνημονιακοί:** Το venetoclax δεν έχει καμία ή έχει ελαφριά επίδραση στην κληρονομική οδήγηση και γεριαίοι μνημονιακοί. Από ορισμένους ασθενείς που έλαβαν venetoclax αναφέρθηκαν κόπηση και ζάλη και πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την εκτίμηση της κληρονομικής οδήγησης ή γεριαίοι μνημονιακοί του ασθενούς. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη των προφίλ ασφαλείας:** Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία: Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του Venlyngo βασίζεται σε δεδομένα 758 ασθενών με XLL οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με αμυντοξοζομίνη ή ριτουξιμάζη ή ως μονοθεραπεία σε κλινικές δοκιμές. Η ανάλυση της ασφαλείας περιλάμβανε ασθενείς από δύο μελέτες φάσης 3 (CLL14 και MURANO), δύο μελέτες φάσης 2 (M13-382 και M14-032) και μία μελέτη φάσης 1 (M12-175). Η CLL14 ήταν μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή στην οποία 219 ασθενείς λάμβαναν χορηγούμενη θεραπεία για XLL και συννοσηρώσεις έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με αμυντοξοζομίνη ή MURANO ήταν μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή στην οποία 194 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για XLL έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάζη. Στις μελέτες φάσης 2 και φάση 1, 352 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για XLL, συμπεριλαμβανομένων 212 ασθενών με έκθεση 17h και 146 ασθενών που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με έναν ανασταλέα του μονοπύκτου του υποδοχέα των B-λεμφοκυττάρων, υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιοδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax στις μελέτες συνδυασμού με αμυντοξοζομίνη ή ριτουξιμάζη ήταν ουδετεροπενία, διάρροια, και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Στις μελέτες μονοθεραπείας, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ουδετεροπενία/αριθμώδης ουδετεροφίλων μειωμένος, διάρροια, ναυτία, ανιαρία, κόπηση και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 2%) σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με αμυντοξοζομίνη ή ριτουξιμάζη ήταν πνευμονία, σπληνίτιδα, εμφύσηση ουδετεροπενία, ανιαρία, διάρροια, έμετος, ανιαρία, κόπηση, πνευμονία, υποκαλιαιμία και μειωμένη όρεξη. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 5%) σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με αζακτινίνη ήταν εμφύσηση ουδετεροπενία, πνευμονία, σπληνίτιδα και αιμορραγία. Στις μελέτες M14-358, οι αυχονότροποι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιοδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με δεσλοβινίνη ήταν θρομβοπενία, εμφύσηση ουδετεροπενία, ναυτία, αιμορραγία, διάρροια, κόπηση, ζάλη/πονηρία, έμετος, ουδετεροπενία, υποπύση, υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη, ποнокόφαλος, κοιλιακό άλγος και ανιαρία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 5%) ήταν εμφύσηση ουδετεροπενία, κολικό και ανιαρία και

σηφαιμία. Το ποσοστό θνησιμότητας 30-ημερών στη μελέτη VIALE-A ήταν 7,4% (21/283) με το venetoclax σε συνδυασμό με αζακτινίνη και 6,3% (9/144) στο σκελός του εικονικού φαρμάκου με αζακτινίνη. Το ποσοστό θνησιμότητας 30-ημερών στη μελέτη M14-358 με το venetoclax σε συνδυασμό με δεσπαρίνη ήταν 6,5% (2/31). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. **Χρόνια Λεμφκοιταρική Λευχαιμία:** Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται με το Venlystro σε συνδυασμό με οπινοουζουαμίμη ή ριτουζιμάμη ή ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΧΜΛ που έλαβαν θεραπεία με venetoclax.

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ασθενείς με ΧΜΛ που έλαβαν θεραπεία με venetoclax

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί*	Βαθμοί $\geq 3^*$
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	
	Συχνές	Σηψαιμία, Ουρολοίμωξη	Σηψαιμία, Πνευμονία, Ουρολοίμωξη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία, Αναμία, Λεμφοπενία	Ουδετεροπενία, Αναμία
	Συχνές	Εμπίρρη ουδετεροπενία	Εμπίρρη ουδετεροπενία, Λεμφοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπερκαλιμία, Υπερφωσφαταιμία Υποαζεθαιμία	
	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου, Υπερκαλιμία, Υπερφωσφαταιμία	Σύνδρομο λύσης όγκου, Υπερκαλιμία, Υπερφωσφαταιμία Υποαζεθαιμία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Διακοιλότητα	
	Συχνές		Διάρροια, Έμετος, Ναυτία
	Όχι συχνές		Διακοιλότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	
	Συχνές		Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	
	Όχι συχνές		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

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

Όξεια μυελογενής Λευχαιμία: Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται με το Venlystro σε συνδυασμό με έναν υπομεθυλαστικό παράγοντα σε ασθενείς με OML αναφέρονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ασθενείς με OML που έλαβαν θεραπεία με venetoclax

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί*	Βαθμοί $\geq 3^*$
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία [†] , Σηψαιμία [†] , Ουρολοίμωξη	Πνευμονία [†] , Σηψαιμία [†] , Ουρολοίμωξη
	Συχνές		Ουρολοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία [†] , Εμπίρρη ουδετεροπενία, Αναμία [†] , Θρομβοπενία [†]	Ουδετεροπενία [†] , Εμπίρρη ουδετεροπενία, Αναμία [†] , Θρομβοπενία [†]
	Πολύ συχνές	Υποκαλιμία, Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου	Μειωμένη όρεξη
	Όχι συχνές		Σύνδρομο λύσης όγκου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη/συγκοπή [†] , Πονοκεφαλός	
	Συχνές		Ζάλη/συγκοπή [†]
	Όχι συχνές		Πονοκεφαλός
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση, Αμμορραγία [†]	Αμμορραγία [†]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Δύσπνοια	
	Συχνές		Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, Διάρροια, Έμετος, Στοματίτιδα, Κολικός άλγος	
	Συχνές		Ναυτία, Διάρροια, Έμετος
	Όχι συχνές		Στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και του χοληφόρου	Συχνές	Χολοκυστίτιδα/χολολιθίαση [†]	Χολοκυστίτιδα/χολολιθίαση [†]
	Πολύ συχνές	Αρθραλγία	Αρθραλγία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές		Αρθραλγία
	Πολύ συχνές	Κόπωση, Εξαθνοβίωση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές		Κόπωση, Εξαθνοβίωση
	Πολύ συχνές	Μειωμένο βάρος, Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές		Μειωμένο βάρος, Αυξημένη κρεατινίνη αίματος
	Συχνές		

*Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις δοκιμές (με βάση τις μελέτες VIALE-A και M14-358). [†]Περιλαμβάνει πολλούς όρους ανεπιθύμητης αντίδρασης.

Διακοπή και μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών: Χρόνια Λεμφκοιταρική Λευχαιμία: 16% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με οπινοουζουαμίμη ή ριτουζιμάμη στις μελέτες CLL14 και MURANO, αντίστοιχα, διακόπησαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις μελέτες μονοθεραπείας με venetoclax, 11% των ασθενών διακόπησαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών καταγράφηκε στο 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ριτουζιμάμη στη μελέτη MURANO και στο 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με οπινοουζουαμίμη στη μελέτη CLL14, στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ριτουζιμάμη στη μελέτη MURANO. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε στην προσωρινή διακοπή της δόσης του venetoclax ήταν η ουδετεροπενία (41% και 43% στις μελέτες CLL14 και MURANO, αντίστοιχα). Στις μελέτες μονοθεραπείας με venetoclax, προσωρινή διακοπή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών καταγράφηκε στο 40% των ασθενών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της δόσης ήταν η ουδετεροπενία (5%). **Όξεια Μυελογενής Λευχαιμία:** Στη μελέτη VIALE-A, διακοπή του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο 24% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό venetoclax και αζακτινίνη. Μείωση της δόσης του Venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο 2% των ασθενών. Διακοπή της δόσης του Venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο

72% των ασθενών. Μετά από τον ασθενών που πέθανε καθόρου τη λευχαιμία από τον μύελο των οστών, το 53% υποβλήθηκε σε διακοπή της δόσης για ANC < 500 /μικρολίτρο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ($> 10\%$) του venetoclax ήταν η εμπίρρη ουδετεροπενία, η ουδετεροπενία, η πνευμονία και η θρομβοπενία. Στη μελέτη M14-358, διακοπή του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό venetoclax και δεσπαρίνη. Μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο 6% των ασθενών. Διακοπή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο 65% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ($\geq 5\%$) του venetoclax ήταν εμπίρρη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία/αριθμός ουδετεροβλήτων μειωμένος, πνευμονία, αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος και αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μειωμένος. **Περιοχή επιπλοκών ανεπιθύμητων ενεργειών: Σύνδρομο λύσης όγκου:** Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι ένας σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος κατά την έναρξη της θεραπείας με venetoclax. Χρόνια Λεμφκοιταρική Λευχαιμία: Στις αρχικές μελέτες φάσης 1 καθορισμού της δόσης, οι οποίες είχαν μικρότερη (2 έως 3 εβδομάδες) φάση τιτλοποίησης και ψήφιστη αρχική δόση, η συχνότητα εμφάνισης TLS ήταν 13% (10/77, 5 ερωτηματολόγια, 5 κλινικά TLS), συμπεριλαμβανομένων 2 περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση και 3 περιστατικών οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, εκ των οποίων 1 χρειάστηκε αιμοδιύλιση. Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS μειώθηκε μετά την αναθεώρηση του δοσολογικού σχήματος και την τροποποίηση των μέτρων προφύλαξης και παρακολούθησης. Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με οποιοδήποτε μέτριο λεμφαδένιο ≥ 10 cm ή με ANC $\geq 25 \times 10^9/l$ και οποιοδήποτε μέτριο λεμφαδένιο ≥ 5 cm, νοσηλεύθηκαν με σκοπό την ενταξιακή ενδοπάθεια και την παρακολούθηση. Στις κλινικές μελέτες, το ποσοστό των ασθενών με TLS ήταν 2%. Όλα τα συμβατικά είναι εργαστηριακά TLS (εργαστηριακές διαταραχές που πληρούνται 2 ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια σε διάστημα 24 ωρών μετά το χρόνο: κάλιο > 6 mmol/l, ουρικό οξύ > 476 μmol/l, ασβέστιο $< 1,75$ mmol/l ή φωσφόρο $> 1,5$ mmol/l), ή είχαν αναφερθεί ως συμπτώματα TLS) και εμφανίστηκαν σε ασθενείς που είχαν λεμφαδένιο(ες) ≥ 5 cm ή ANC $\geq 25 \times 10^9/l$. Σε αυτούς τους ασθενείς δεν παραβλήθηκε TLS με κλινικές συνέπειες, όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία ή αφιδήσιο θάνατο και/ή επιπλοκές κρίσης. Όλοι οι ασθενείς είχαν CrCl ≥ 50 ml/min. Στην ανοικτή σχεδίαση, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (MURANO), η συχνότητα εμφάνισης του TLS ήταν 3% (6/194) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουζιμάμη. Μετά την έναρξη στη μελέτη 77/389 ασθενών, το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε για να ενσωματωθεί τα ισόνοτα μέτρα προφύλαξης και παρακολούθησης του TLS που περιγράφονται στην Δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2). Όλα τα περιστατικά TLS εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax και ξεπεράστηκαν εντός δύο ημερών. Και οι έξι ασθενείς ολοκλήρωσαν την τιτλοποίηση της δόσης και εγθώσαν στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg venetoclax. Δεν παραβλήθηκε κλινικό TLS σε ασθενείς που ακολούθησαν το ισόνοτο πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 5 εβδομάδων και τα μέτρα προφύλαξης και παρακολούθησης του TLS (βλέπε παράγραφο 4.2). Τα ποσοστά εργαστηριακών διαταραχών βαθμού ≥ 3 που σχετίζονται με το TLS ήταν υπερκαλιμία 1%, υπερφωσφαταιμία 1% και υποκαλιμία 1%. Στην ανοικτή σχεδίαση, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (CLL14), η συχνότητα εμφάνισης του TLS ήταν 1,4% (3/212) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + οπινοουζουαμίμη. Και τα τρία περιστατικά TLS ξεπεράστηκαν και δεν οδήγησαν σε αποχώρηση από την μελέτη. Η χορήγηση της οπινοουζουαμίνης καθυστερήσε σε δύο περιστατικά ως αποτέλεσμα των συμπτωμάτων του TLS. Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκε TLS, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων συμβάντων, μετά από μία εφάρμοση δόση 20 mg venetoclax (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). **Όξεια Μυελογενής Λευχαιμία:** Στην τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (VIALE-A) με το venetoclax σε συνδυασμό με αζακτινίνη, η επίπτωση του TLS ήταν 1,1% (3/283, 1 κλινικό TLS). Στη μελέτη απαιτούνταν μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων σε $< 25 \times 10^9/l$ πριν από την έναρξη του venetoclax και ένα πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης επιπλέον των συνήθων μέτρων προφύλαξης και παρακολούθησης (βλέπε παράγραφο 4.2). Όλα τα συμβατικά TLS εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της δόσης. Στη μελέτη M14-358, δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό εργαστηριακού ή κλινικού TLS με το venetoclax σε συνδυασμό με δεσπαρίνη. **Ουδετεροπενία και Λοιμώξεις:** Η ουδετεροπενία είναι ένας αναγνωρισμένος κίνδυνος της θεραπείας με Venlystro. Χρόνια Λεμφκοιταρική Λευχαιμία: Στη μελέτη CLL14, ουδετεροπενία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στο 58% των ασθενών στο σκελός venetoclax + οπινοουζουαμίμη. Στο 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + οπινοουζουαμίμη διακοπή προσωρινά η δόση και στο 2% των ασθενών σταμάτησε το venetoclax λόγω ουδετεροπενίας. Ουδετεροπενία βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 25% των ασθενών και ουδετεροπενία βαθμού 4 στο 28% των ασθενών. Η διάμεση διάρκεια της ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 ήταν 22 ημέρες (εύρος: 2 έως 363 ημέρες). Εμπίρρη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 6% των ασθενών, λοιμώξεις βαθμού ≥ 3 στο 19% των ασθενών, και σοβαρές λοιμώξεις στο 19% των ασθενών. Θάνατος λόγω λοιμώξεων εμφανίστηκε στο 1,9% των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στο 1,9% των ασθενών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στις μελέτες MURANO, ουδετεροπενία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στο 61% των ασθενών στο σκελός venetoclax + ριτουζιμάμη. Στο σκελός τριών εκάστου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουζιμάμη διακοπή προσωρινά το venetoclax και στο 3% των ασθενών σταμάτησε το venetoclax λόγω ουδετεροπενίας. Ουδετεροπενία βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 32% των ασθενών και ουδετεροπενία βαθμού 4 στο 26% των ασθενών. Η διάμεση διάρκεια της ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 ήταν 8 ημέρες (εύρος: 1 έως 712 ημέρες). Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουζιμάμη στο 4% των ασθενών αναφέρθηκε εμπίρρη ουδετεροπενία, στο 18% αναφέρθηκαν λοιμώξεις βαθμού ≥ 3 και στο 21% σοβαρές λοιμώξεις. **Όξεια Μυελογενής Λευχαιμία:** Στη μελέτη VIALE-A, ουδετεροπενία βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκε στο 45% των ασθενών. Το ακόλουθο αναφέρθηκαν επίσης στο σκελός venetoclax + αζακτινίνη έναντι του σκελός εικονικού φαρμάκου + αζακτινίνη, αντίστοιχα: εμπίρρη ουδετεροπενία 42% έναντι 19%, λοιμώξεις βαθμού ≥ 3 64% έναντι 51% (3* ή 4* βαθμού) λοιμώξεις 57% έναντι 44%. Στη μελέτη M14-358, ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 35% (όλων οι βαθμοί) και στο 35% (3* ή 4* βαθμού) των ασθενών στο σκελός venetoclax + δεσπαρίνη. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άλλων κυκλοφορικών του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η αναφορά παρακολούθησης της σχέσης οφελός-κίνδυνος του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητήματα από τους επαγγελματίες υγείας για αναφορές αποδοχίμων πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μέσω του εθνικού συστήματος αναφορών που αναφέρονται παρακάτω. **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Λογική, Αθήνα. Τηλ: +30 2102040383/337, fax: +30 2106549585. Ιστοτόπος: <http://www.efpa.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακείο Υγείας, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608670, fax: +357 22608669. Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/hes. **4.9 Υπερθνοβίωση:** Δεν υπήρξε ειδικό αντίδοτο για το venetoclax. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υπερβολικό ποσό να παρακολουθούνται στενά και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και οι ασθενείς να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα TLS (πυρετός, ρίγη, ναυτία, έμετος, σύγχυση, δύσπνοια στην αναστολή, σπασμοί, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, ακουρόφωνα ή βόβοι ούρα, συσπληνική κόπωση, μούδια ή αρθραλγία, κολικός άλγος και διάταση), μαζί με άλλες τοξικές (βλέπε παράγραφο 4.2). Όταν το μέγεθος όγκου και/ή η κατάσταση της εκτεταμένης ασθένειας του venetoclax με τις προειρηθεί, η αιμοδιύλιση είναι πιθανό να οδηγήσει σε σημαντική απομάκρυνση του venetoclax. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες:** Φαρμακοδυναμική κατηγορία: άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX52. **Μηχανισμός δράσης:** Το venetoclax είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας της B-cell lymphoma (BCL-2), ενός αντι-αποπτωτικού πρωτεΐνης. Σε κυττάρους ΧΜΛ και OMA έχει καταδειχθεί υπερέκφραση της BCL-2, η οποία βοηθά την επίβληση των κυττάρων του όγκου και έχει συσχετιστεί με την αντίσταση στη χημειοθεραπεία. Το venetoclax προεκτείνει απειθαθείς στη BCL-2 αλληλεπίδραση του BCL-2, εκκλινοποιώντας αποπτωτικές προεπιθέσεις που περιέχουν το πρωτεΐνη BCL-2, όπως η BIM, ώστε να ξεκινήσει η διαπερατότητα της εξωτερικής μεμβράνης του μιτοχονδρίου (MOMP), η ενεργοποίηση των κασπασών και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος. Σε μη-κλινικές μελέτες, το venetoclax καταδείχθηκε κυτταροστατική δραστηριότητα σε καρμικό κτύπο κυττάρων που υπερεκφράζουν τη BCL-2. **Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες: Κλινική φαρμακοκινητική:** Η επίδραση πολλών δόσεων venetoclax 1200 mg από ημερησίως στο διάστημα 0-5 εβδομάδων σε 176 ασθενείς σε μια ανοικτή σχεδίαση μελέτη ενός σκελός. Το venetoclax δεν είχε καμία επίδραση στο διάστημα 0-5 και δεν υπήρξε σχέση μεταξύ της έκθεσης σε venetoclax και της μεταβολής του διαστήματος ΟΣ. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφαλεία: Χρόνια Λεμφκοιταρική Λευχαιμία:** Το venetoclax σε συνδυασμό με οπινοουζουαμίμη για τη θεραπεία ασθενών με ΧΜΛ που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία – μελέτη B025323 (CLL14): Μια τυχαιοποιημένη (1:1), πολυκεντρική, ανοικτή σχεδίαση μελέτη φάσης 3 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφαλεία του venetoclax + οπινοουζουαμίμη έναντι του οπινοουζουαμίμη + γλαβραουκλίνη σε ασθενείς με ΧΜΛ που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία και με συνοπρόσθετες (συνολική Κλίμακα Βαθμολογίας Συνολικής Νόσου – Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] βαθμός > 6 ή καθαρή κρεατινίνη [CrCl] < 70 ml/min). Οι ασθενείς της μελέτης αξιολογήθηκαν για τον κίνδυνο εμφάνισης TLS και έλαβαν το ανάλογο μέτρο προφύλαξης πριν από τη χορήγηση της οπινοουζουαμίνης. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 100 mg οπινοουζουαμίνης την Ημέρα 1 του Κύκλου 1, ακολουθούμενοι από 900 mg το οποίο μπορούσαν να χορηγηθούν την Ημέρα 1 ή την Ημέρα 2, στη συνέχεια δόσεις των 1000 mg στις Ημέρες 8 και 15 του Κύκλου 1, και την Ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου, για ένα σύνολο 6 κύκλων. Την Ημέρα 2 του Κύκλου 1, οι ασθενείς στο σκελός του venetoclax + οπινοουζουαμίνης ξεκίνησαν το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax, διάρκειας 5 εβδομάδων, συνεχόμενου μέχρι την Ημέρα 28 του Κύκλου 2. Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος τιτλοποίησης της δόσης, οι ασθενείς συνεχίζουν με venetoclax 400 mg μία φορά ημερησίως από την Ημέρα 1 του Κύκλου 3 έως την τελευταία ημέρα του Κύκλου 12. Κάθε κύκλος ήταν 28 ημερών. Οι ασθενείς που τυχαιοποίησαν στο σκελός οπινοουζουαμίνης + γλαβραουκλίνης έλαβαν 5,0 mg/kg το οποίο στο στάσιμος γλαβραουκλίνη την Ημέρα 1 και Ημέρα 15 των κύκλων 1-12. Η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για την εξέλιξη της νόσου και την ανοικτή επίβλεψη (OS). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών της μελέτης. Η διάμεση ηλικία ήταν 72 έτη (εύρος: 41 έως 89 έτη), 89% ήταν λευκοί, και 67% ήταν άνδρες. Το 36% και το 43% είχαν νόσο σταδίου Β και C, αντίστοιχα. Ο διάμεσος βαθμός CIRS ήταν 8,0 (εύρος: 0 έως 28) και το 58% των ασθενών είχε καθαρή κρεατινίνη [CrCl] < 70 ml/min. Έκλιψη 17% αναγνώρισε στο 8% των ασθενών, μεταλλάξεις στο TP53 στο 10%, έκλιψη 11g στο 19%, και μη μεταλλάξιμη αβή στο 57%. Η διάμεση παρακολούθηση κατά την αρχική ανάλυση ήταν 28 μήνες (εύρος: 0 έως 36 μήνες). Κατά την έναρξη, οι διάμεσος αριθμός των λεμφοκυττάρων ήταν 55 $\times 10^9$ κύτταρα/l και στο δύο σκέλη της μελέτης. Την Ημέρα 15 του Κύκλου 1, ο διάμεσος αριθμός είχε μειωθεί στο 1,03 $\times 10^9$ κύτταρα/l (εύρος: 0,2 έως 43,4 $\times 10^9$ κύτταρα/l) στο σκελός οπινοουζουαμίνης + γλαβραουκλίνης και 1,27 $\times 10^9$ κύτταρα/l (εύρος: 0,2 έως 83,7 $\times 10^9$ κύτταρα/l) στο σκελός venetoclax + οπινοουζουαμίνης. Η επίβλεψη χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) αξιολογήθηκε από τους ερευνητές χρησιμοποιώντας τις επικρατούσες μεθόδους στην ομάδα ερευνητών της Εθνικής Νοσητικής Καρκίνου (NCI-WG) καταγεγραμμένες γραμμές (2008) του Διαθνικού Εργαστηρίου για τη Χρόνια Λεμφκοιταρική Λευχαιμία (IWCLL). Κατά τη χρονική στιγμή της αρχικής ανάλυσης (δεδομένα μεταβολικής ημερησίως την 17 Αυγούστου 2018), 14% (30/216) των

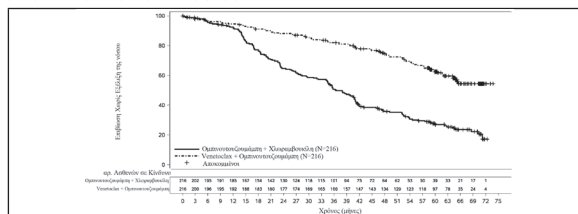
ασθενών στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνη παρουσιάζονται ένα συμβάν PFS εξέλιξης νόσου ή θάνατος σε σύγκριση με 36% (77/216) στο σκέλος ομπινοτουζουμίνη + γλαυραβουκίλη, όπως αξιολογήθηκε από τους ερευνητές (αναλογία κινδύνου [HR]: 0,35 [95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,23, 0,53], $p < 0,0001$, στρατομετρικός έλεγχος λογαριθμικής τάξησησης [log-rank]). Η διάμεση PFS δεν επιτεύχθηκε σε κανένα από τα σκέλη της μελέτης. Η επίβλιση χωρίς εξέλιξη της νόσου αξιολογήθηκε επίσης από την Επιτροπή Ανειδίκευτης Ανασκόπησης (IRC) και ήταν σύμφωνη με την επίβλιση χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή ήταν 85% (95% CI: 79,2, 89,2) και 71% (95% CI: 64,8, 77,2) στο σκέλη venetoclax + ομπινοτουζουμίνη και ομπινοτουζουμίνη + γλαυραβουκίλη, αντίστοιχα ($p = 0,0007$, δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel). Το ποσοστό κατά την εκτίμηση του ερευνητή πλήρους ύφεσης + πλήρους ύφεσης με στέλι ανάκτηση του μυελού (CR + CRi) ήταν 50% και 23% στο σκέλη venetoclax + ομπινοτουζουμίνη και ομπινοτουζουμίνη + γλαυραβουκίλη, αντίστοιχα ($p = 0,0001$, δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel). Η ελάττιση υπολεμιατικού νόσου (MRD) στο τέλος της θεραπείας αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας αλληλοειδικό ολογονουκλεοτιδικό υβριδικό αλυσιδικό αντίδοσης πολυμεράσης (ASO-PCR). Η εξέλιξη της MRD ορίστηκε ως κάτω από ένα κτύπηρο XLL ανά 10^4 λευκά αιμοσφαίρια. Τα ποσοστά αρνητικής MRD στον περιφερικό αίμα ήταν 76% (95% CI: 69,2, 81,1) στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνη σε σύγκριση με 35% (95% CI: 28,8, 42,0) στο σκέλος ομπινοτουζουμίνη + γλαυραβουκίλη ($p < 0,0001$). Συμφωνα με το πρωτόκολλο, η MRD στον μυελό των οστών θα εκτιμούταν μόνο στους ασθενείς που θα ανταποκρίνονταν (CR/CRi και μερική ύφεση [PR]). Τα ποσοστά αρνητικής MRD στον μυελό των οστών ήταν 57% (95% CI: 50,1, 63,6) στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνη και 17% (95% CI: 12,4, 22,8) στο σκέλος ομπινοτουζουμίνη + γλαυραβουκίλη ($p < 0,0001$). Παρακολούθηση 65 μηνών: Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε μετά από διάμεση παρακολούθηση 65 μηνών (καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων 8 Νοεμβρίου 2021). Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας για την παρακολούθηση 65 μηνών της CLL14 παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Η καμπύλη Kaplan-Meier της PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Πίνακας 10: Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την εκτίμηση του ερευνητή στη CLL14 (παρακολούθηση 65 μηνών)

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + ομπινοτουζουμίνη N = 216	Ομπινοτουζουμίνη + γλαυραβουκίλη N = 216
Επίβλιση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	80 (37)	150 (69)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	NR (64,8, NE)	36,4 (34,1, 41,0)
Αναλογία κινδύνου, στρατομετρική (95% CI)		0,35 (0,26, 0,46)
Συνολική επίβλιση		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	40 (19)	57 (26)
Αναλογία κινδύνου, στρατομετρική (95% CI)		0,72 (0,48, 1,09)

CI= διάστημα εμπιστοσύνης, NE = μη αξιολογήσιμο, NR = δεν επιτεύχθηκε

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της επίβλισης χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή (πληθυσμός με πρόβλεψη για θεραπεία) στη CLL14 για παρακολούθηση 65 μηνών



Το όφελος της PFS με τη θεραπεία venetoclax + ομπινοτουζουμίνη έναντι της θεραπείας με ομπινοτουζουμίνη + γλαυραβουκίλη παρατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες ασθενών που αξιολογήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών υψηλού κινδύνου με έλλειψη 17p ή/και μετάλλαξη στο TP53 ή/και με μετάλλαξη του γονιδίου IgVH. Το Venetoclax σε συνδυασμό με ομπινοτουζουμίνη για τη θεραπεία ασθενών με XLL που έλαβαν τυχαία στην προηγούμενη θεραπεία - μελέτη G028667 (MURANO): Μια τυχαίοποιημένη (1:1), πολυκεντρική, ανοικτό σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του venetoclax + ομπινοτουζουμίνη έναντι του μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για XLL. Οι ασθενείς στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνη ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του Venetoclax διαρκές 5 εβδομάδων και στη συνέχεια έλαβαν 400 mg μία φορά ημερησίως για 24 μήνες από τον Κύκλο 1 Ημέρα 1 της χορήγησης της ομπινοτουζουμίνης άσκησης εξέλιξης της νόσου ή μη ποδεκτικής τοξικότητας. Η ομπινοτουζουμίνη ξεκίνησε μετά από το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης διαρκές 5 εβδομάδων με 375 mg / m² για τον Κύκλο 1 και με 500 mg / m² για τους κύκλους 2-6. Κάθε κύκλος είχε διάρκεια 28 ημέρες. Οι ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν σε μεπενδαουσίνη + ομπινοτουζουμίνη έλαβαν μεπενδαουσίνη 70 mg / m² τη Ημέρα 1 και 2 για 6 κύκλους και ομπινοτουζουμίνη όπως περιγράφηκε παραπάνω. Η διάμεση ηλικία ήταν 65 ετή (εύρος: 22 έως 85), 74% ήταν άνδρες και 97% ήταν λευκοί. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 6,7 έτη (εύρος: 0,3 έως 29,5). Οι διάμεσες προηγούμενες γραμμικές θεραπείες ήταν 1 (εύρος: 1 έως 5) και περιλαμβάνονταν παράγοντες αδιουκλίνης (94%), αντι-CD20 αντισώματα (77%), αντισώματα του μονοκλωνικού υποομάζων των B-λεμφοκυττάρων (2%) και προηγούμενες θεραπείες με ανάλογα πούρινης (81%), συμπεριλαμβανομένων 55% φλουοραβίνη + κυκλοφωσφamide + ομπινοτουζουμίνη (FCR). Κατά την έναρξη, το 47% των ασθενών είχε έναν ή περισσότερους αδένες ≥ 5 cm και το 68% είχε ALC $\geq 25 \times 10^9/L$. Έλλειψη 17p ανιχνεύθηκε στο 27% των ασθενών, μετάλλαξη στο TP53 στο 26%, έλλειψη 11q στο 37% και μη μεταλλαγμένο γονίδιο IgVH στο 68%. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για την αρχική ανάλυση ήταν 23,8 μήνες (εύρος: 0,0 έως 37,4 μήνες). Η επίβλιση χωρίς εξέλιξη της νόσου αξιολογήθηκε από τους ερευνητές χρησιμοποιώντας τις επικρατούμενες NCI-WG κλιμακωμένες γραμμικές (2008) (2008) το σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνη παρουσιάζει ένα συμβάν PFS, σε σύγκριση με 58% (114/195) στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης (HR: 0,17 [95% CI: 0,11, 0,25], $p < 0,0001$, στρατομετρικός έλεγχος λογαριθμικής τάξησησης [log-rank]). Στα συμβάντα PFS περιλαμβάνονται 21 συμβάντα εξέλιξης της νόσου και 11 θάνατοι στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης και 98 συμβάντα εξέλιξης της νόσου και 16 θάνατοι στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης. Η διάμεση PFS δεν επιτεύχθηκε στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης και ήταν 17,0 μήνες (95% CI: 15,5, 21,6) στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης. Η 12-μηνη και η 24-μηνη εκτίμηση PFS ήταν 93% (95% CI: 89,1, 96,4) και 85% (95% CI: 79,1, 90,6) στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης και 73% (95% CI: 65,9, 79,1) και 36% (95% CI: 28,5, 44,0) στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης, αντίστοιχα. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην αρχική ανάλυση αξιολογήθηκαν επίσης από μια IRC, η οποία κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση κατά 81% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θάνατος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ομπινοτουζουμίνη (HR: 0,19 [95% CI: 0,13, 0,28], $p < 0,0001$). Το ORR κατά την εκτίμηση του ερευνητή για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ομπινοτουζουμίνη ήταν 93% (95% CI: 88,8, 96,4), με ποσοστό CR + CRi 27%, ποσοστό μερικής ύφεσης με μυελό λεμφοκυττάρων (mPR) 13% και ποσοστό PR 63%. Το ORR για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεπενδαουσίνη + ομπινοτουζουμίνη ήταν 68% (95% CI: 60,6, 74,2), με ποσοστό CR + CRi 8%, ποσοστό mPR 6% και ποσοστό PR 53%. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) δεν επιτεύχθηκε με διάμεση παρακολούθηση περίπου 23,8 μηνών. Το ORR κατά την εκτίμηση της IRC για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ομπινοτουζουμίνη ήταν 92% (95% CI: 87,6, 95,6), με ποσοστό CR + CRi 8%, ποσοστό mPR 2% και ποσοστό PR 82%. Το ORR κατά την εκτίμηση της IRC για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεπενδαουσίνη + ομπινοτουζουμίνη ήταν 72% (95% CI: 65,5, 78,5), με ποσοστό CR + CRi 4%, ποσοστό mPR 1% και ποσοστό PR 68%. Η συμμόρφωση στα ποσοστά CR μεταξύ της εκτίμησης της IRC και του ερευνητή οφείλεται στην εμφάνιση της υπολεμιατικής ανόδου από αρρώστιας. C. Δεδομένα κινδύνου στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης και 3 ασθενείς στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης είχαν αρνητικό μυελό των οστών και λεμφοβλάστες $< 2 \times 10^9/L$. Η MRD στο τέλος της συνδυαστικής θεραπείας αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ASO-PCR και/ή κυτταρομετρία ροής. Η εξέλιξη της MRD ορίστηκε ως κάτω από ένα κτύπηρο XLL ανά 10^4 λευκά αιμοσφαίρια. Τα ποσοστά αρνητικής MRD στο περιφερικό αίμα ήταν 62% (95% CI: 55,2, 69,2) στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης σε σύγκριση με 13% (95% CI: 8,9, 18,9) στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης. Από αυτούς με διάμεση αποτελεσματικότητα MRD στο περιφερικό αίμα, το 72% (121/167) στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης και το 20% (26/128) στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης διαπιστώθηκε ότι έχουν αρνητική MRD. Τα ποσοστά αρνητικής MRD στον μυελό των οστών ήταν 16% (95% CI: 10,7, 21,3) στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης και 1% (95% CI: 0,1, 3,7) στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης και 7% (2/30) στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης διαπιστώθηκε ότι έχουν αρνητική MRD. Η διάμεση OS δεν επιτεύχθηκε σε κανένα σκέλος θεραπείας. Πρόσφατος θάνατος σε ποσοστό 8% (15/194) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ομπινοτουζουμίνη και 14% (27/195) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μεπενδαουσίνη + ομπινοτουζουμίνη (αναλογία κινδύνου: 0,48 [95% CI: 0,25, 0,90]). Έως την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων, το 12% (23/194) των ασθενών στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης και το 43% (83/195) των ασθενών στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης είχαν ξεκινήσει νέα θεραπεία κατά της λευχαιμίας ή είχαν αποβιώσει (στρογγυλεμένη αναλογία κινδύνου: 0,19 [95% CI: 0,12, 0,31]). Ο διάμεσος χρόνος έως τη νέα θεραπεία κατά της λευχαιμίας ή του θάνατος δεν επιτεύχθηκε στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης και ήταν 26,4 μήνες στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης. Παρακολούθηση 59 μηνών: Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε

μετά από διάμεση παρακολούθηση 59 μηνών (καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων 8 Μαΐου 2020). Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας για την παρακολούθηση 59 μηνών της MURANO παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

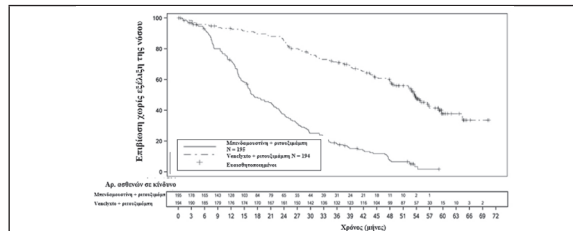
Πίνακας 11: Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την εκτίμηση του ερευνητή στη MURANO (59-μην παρακολούθηση)

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + ομπινοτουζουμίνη N = 194	Μπενδαουσίνη + ομπινοτουζουμίνη N = 195
Επίβλιση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	101 (52)	167 (86)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	54 (48,4, 57,0)	17 (15,5, 21,7)
Αναλογία κινδύνου, στρατομετρική (95% CI)		0,19 (0,15, 0,26)
Συνολική επίβλιση		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	32 (16)	64 (33)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,40 (0,26, 0,62)
60-μηνη εκτίμηση, % (95% CI)	82 (76,4, 87,8)	62 (54,8, 69,6)
Χρόνος μέχρι την επόμενη θεραπεία για τη λευχαιμία		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	89 (46)	149 (76)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	58 (55,1, NE)	24 (20,7, 29,5)
Αναλογία κινδύνου, στρατομετρική (95% CI)		0,26 (0,20, 0,35)
Αρνητική MRD*		
Περιφερικό αίμα στο τέλος της θεραπείας, n (%)	83 (64)	NA [†]
3-ετής εκτίμηση PFS από το τέλος της θεραπείας, % (95% CI)	61 (47,3, 75,2)	NA [†]
3-ετής εκτίμηση OS από το τέλος της θεραπείας, % (95% CI)	95 (90,0, 100,0)	NA [†]

CI= διάστημα εμπιστοσύνης, MRD = ελάττιση υπολεμιατικού νόσου, NE = μη αξιολογήσιμο, OS= συνολική επίβλιση, PFS = επίβλιση χωρίς εξέλιξη της νόσου, NA = δεν εφαρμόζεται.
[†]87 και 144 συμβάντα στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης οφείλονται σε εξέλιξη της νόσου και θάνατο, σε σύγκριση με 148 και 19 συμβάντα στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης, αντίστοιχα.
[‡]68 και 21 συμβάντα στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης οφείλονται σε ασθενείς που ξεκίνησαν για νέα θεραπεία κατά της λευχαιμίας και θάνατο, σε σύγκριση με 123 και 26 συμβάντα στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης, αντίστοιχα. Η ελάττιση υπολεμιατικού νόσου αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας αλληλοειδικό ολογονουκλεοτιδικό υβριδικό αλυσιδικό αντίδοσης πολυμεράσης (ASO-PCR) και/ή κυτταρομετρία ροής. Το καταληκτικό σημείο για αρνητικό αποτέλεσμα ήταν ένα κτύπηρο XLL ανά 10^4 λευκοκύτταρα.
[§]Σε ασθενείς που ολοκλήρωσαν θεραπεία με venetoclax χωρίς εξέλιξη (130 ασθενείς).
[¶]Σε ασθενείς που ολοκλήρωσαν θεραπεία με venetoclax χωρίς εξέλιξη και είχαν αρνητική MRD (83 ασθενείς).
^{**}Δεν υπάρχει αντίστοιχη για την επίσκεψη τέλους της θεραπείας στο σκέλος μεπενδαουσίνης + ομπινοτουζουμίνης.

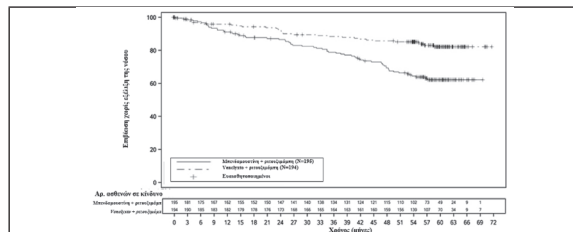
Στο σκέλος venetoclax + ομπινοτουζουμίνης, συνολικά, 130 ασθενείς ολοκλήρωσαν 2 έτη θεραπείας με venetoclax χωρίς εξέλιξη νόσου. Για τους ασθενείς αυτούς, η 3-ετής εκτίμηση PFS ήταν 51% (95% CI: 40,2, 61,9). Η καμπύλη Kaplan-Meier της PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.

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



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

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



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

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

Υποομάδα	Μεπενδαουσίνη + ομπινοτουζουμίνη (N=195)		Venetoclax + ομπινοτουζουμίνη (N=194)		95% Wald CI	P-Value	Μεπενδαουσίνη + ομπινοτουζουμίνη ή ομπινοτουζουμίνη + χλωραμβουκίλη
	Αριθμός συμβαμάτων	Τιμή (95% CI)	Αριθμός συμβαμάτων	Τιμή (95% CI)			
Σύνολο ασθενών	389	195	170	194	0,21 (0,16, 0,27)		
Έλλειψη τροποποιημένη 17p (συμμετρία)							
Φυσιολογική	250	123	25,6	127	55,1	0,19 (0,13, 0,27)	
Με μετάλλαξη	82	48	16,6	46	47,9	0,27 (0,16, 0,45)	
Μεταλλάξη 9p ή/και έλλειψη τροποποιημένη 17p (συμμετρία)							
Με μετάλλαξη	295	161	22,9	196	66,4	0,18 (0,12, 0,26)	
Με μετάλλαξη	147	75	14,2	72	45,3	0,28 (0,17, 0,38)	
Ηλεκτροκαρδιογράφημα εθ (έτη)							
<=5	186	89	15,6	97	49,0	0,20 (0,14, 0,29)	
>5	165	78	16,6	80	53,1	0,28 (0,17, 0,38)	
Ηλεκτροκαρδιογράφημα 7p (έτη)							
<=7	336	171	16,4	165	53,5	0,21 (0,16, 0,28)	
>7	153	57	24,0	29,9	64,5	0,18 (0,12, 0,25)	
Αρτηρική φλεβοπηλαγγειοπλαστική							
+	228	117	16,6	111	54,0	0,18 (0,13, 0,26)	
-	165	78	16,6	80	53,1	0,28 (0,17, 0,38)	
Φυσιολογική (καρδιογράφημα με πρόβλεψη ύφεσης)							
<= 2	197	97	16,6	100	53,8	0,21 (0,16, 0,26)	
> 2	172	88	15,8	84	48,4	0,19 (0,13, 0,25)	
Αρτηρική φλεβοπηλαγγειοπλαστική 17p							
Με μετάλλαξη	166	81	24,2	83	NE	0,14 (0,07, 0,24)	
Με μετάλλαξη	244	113	16,7	123	62,2	0,19 (0,13, 0,26)	
Αποκαταστάσεις άνοσης Υπερπρωτεϊναιμία στην προηγούμενη προηγούμενη θεραπεία							
Αυξημένη	39	20	13,6	30	71,9	0,34 (0,17, 0,66)	
Υγιής	330	166	18,6	164	53,8	0,19 (0,14, 0,25)	

Η έλλειψη 17p καθορίστηκε με βάση τα αποτελέσματα κεντρικών εργαστηριακών δοκιμών. Η μη στρατηγικοποιημένη αναλογία κινδύνου φαίνεται στον άξονα Χ με λογαριθμική κλίμακα. NE = μη αξιολογήσιμη.

Το Venetoclax ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με ΧΜ με έλλειψη 17p ή μετάλλαξη στο TP53 – μελέτη M13-982: Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του venetoclax αξιολογήθηκαν, σε 107 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΜ με έλλειψη 17p, σε μια ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους (M13-982). Οι ασθενείς ακολουθούσαν ένα πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 4 έως 5 εβδομάδων, ξεκινώντας με 20 mg και αυξανόμενα σε 50 mg, 100 mg, 200 mg και, τέλος, 400 mg από ημερησίως. Οι ασθενείς ανήκαν να λαμβάνουν 400 mg venetoclax από ημερησίως μέχρι να παρατηρήσει εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος 37 με 85 έτη). Το 65% ήταν άνδρες και το 97% ήταν λευκοί. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 6,8 έτη (εύρος 0,1 με 32 έτη, N=106). Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων αντι-ΧΜ θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 με 10 θεραπείες), 49,5% με προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδικό ανάλογο, 38% με προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάμη και 94% με προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα (συμπεριλαμβανομένου 33% με προηγούμενη θεραπεία με μεπιδουοσίνη). Κατά την έναρξη, το 53% των ασθενών είχαν έναν ή περισσότερους αδένες ≥ 5 cm, και το 51% είχε ALC $\geq 25 \times 10^9/L$. Από τους ασθενείς, το 37% (34/91) ήταν ανδρικοί στη θεραπεία με fludarabine, το 81% (30/37) είχε μη μεταλλαγμένο το γονίδιο *IGH*, και το 72% (60/83) είχε μετάλλαξη στο TP53. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία κατά το χρόνο της αξιολόγησης ήταν 12 μήνες (εύρος: 0 με 22 μήνες). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ORR, όπως εκτιμήθηκε από μια IRC χρησιμοποιώντας τις επικρατούμενες από το NCI-WG κατευθυντήριες οδηγίες (2008) του IWCLL. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται για 107 ασθενείς με δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 30 Απριλίου 2015. Επιπλέον, 51 ασθενείς εντάχθηκαν στην κοινή επέκταση για την αξιολόγηση της ασφαλείας. Η αξιολογήσιμη από την ερευνητική αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται για 158 ασθενείς με μεταγενέστερα δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 10 Ιουνίου 2016. Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας των 158 ασθενών ήταν 17 μήνες (εύρος 0 έως 34 μήνες).

Πίνακας 12: Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΜ με έλλειψη 17p (μελέτη M13-982)

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

^a Ένας ασθενής δεν είχε έλλειψη 17p.
^b Περιλαμβάνει 51 επιπλέον ασθενείς από την κοινή επέκταση για την αξιολόγηση της ασφαλείας. CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με σταθερή ανάκαμψη του μυελού, DOR = διάρκεια της ανταπόκρισης, IRC = Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, nPR = μερική ύφεση με μετωλική λευκοκυττάρωση, NA = μη διαθέσιμα, NR = δεν επιτεύχθηκε, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, PFS = επίβιωσις χωρίς εξέλιξη, PR = μερική ύφεση, TTR = χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση.

Η εξαγωγή υπολειμματικής νόσου (MRD) αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής σε 93 από τους 158 ασθενείς που πέτυχαν CR, CRi ή PR με περιορισμένη υπολειμματική νόσο μετά τη θεραπεία με venetoclax. Η εξέλιξη της MRD ορίστηκε ως ένα αποτέλεσμα κάτω του 0,0001 (< 1 κύτταρα ΧΜ ανά 10⁶ λευκά αιμοσφαίρια στο δείγμα). Είκοσι επτά τοις εκατό (42/158) των ασθενών δεν είχαν MRD στο περιφερικό αίμα, συμπεριλαμβανομένων 16 ασθενών που επίσης δεν είχαν MRD στο μυελό των οστών. Το venetoclax ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με ΧΜ που έχουν απόλυτα σε θεραπεία με ένα ανατολικό το μονοπατί του υποδόριου του Β-λεμφοκυττάρου – μελέτη M14-032: Η αποτελεσματικότητα και η ασφαλεία του venetoclax αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με ΧΜ που είχαν λάβει και ένα απόλυτα σε προηγούμενη θεραπεία με ιβρουτινίβ ή ιδελισίβ, σε μια ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μη τυχοποιημένη μελέτη φάσης 2 (M14-032). Οι ασθενείς έλαβαν venetoclax μέχρι να ουσιαστικά προγράμματος τιτλοποίησης της δόσης. Οι ασθενείς ανήκαν να λαμβάνουν 400 mg venetoclax από ημερησίως μέχρι να παρατηρήσει εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων (26 Ιουλίου 2017), 127 ασθενείς είχαν ενταχθεί και λάβει θεραπεία με venetoclax. Από αυτούς, 91 ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιβρουτινίβ (Σκέλος Α) και 36 είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιδελισίβ (Σκέλος Β). Η διάμεση ηλικία ήταν 66 έτη (εύρος: 28 με 85 έτη), το 70% ήταν άνδρες και το 92% ήταν λευκοί. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 8,3 έτη (εύρος: 0,3 με 18,5 έτη, N=96). Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες ήταν η έλλειψη 11q (34%, 43/127), η έλλειψη 17p (40%, 50/126), η μετάλλαξη TP53 (38%, 26/68) και η μη μετάλλαξη του γονιδίου *IGH* (78%, 72/92). Κατά την έναρξη, το 41% των ασθενών είχαν έναν ή περισσότερους αδένες ≥ 5 cm και το 31% είχε ALC $\geq 25 \times 10^9/L$. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων ογκολογικών θεραπειών ήταν 4 (εύρος: 1 με 15) στους ασθενείς που είχαν λάβει ιβρουτινίβ και 3 (εύρος: 1 με 11) στους ασθενείς που είχαν λάβει ιδελισίβ. Συνολικά, το 65% των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδικό ανάλογο, το 86% με ριτουξιμάμη, το 39% με άλλο μονοκλωνικό αντισώμα, και το 72% με αλκυλιωτικό παράγοντα (συμπεριλαμβανομένου 41% με μεπιδουοσίνη). Κατά το χρόνο αξιολόγησης, ο διάμεσος χρόνος θεραπείας με venetoclax ήταν 14,3 μήνες (εύρος 0,1 με 31,4 μήνες). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τις επικρατούμενες NCI-WG κατευθυντήριες οδηγίες της 8^{ης} εβδομάδας, σε 24 εβδομάδες, και, στη συνέχεια, κάθε 12 εβδομάδες.

Πίνακας 13: Αποτελεσματικότητα σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή σε ασθενείς που έχουν απόλυτα σε θεραπεία με έναν ανατολικό το μονοπατί του υποδόριου του Β-λεμφοκυττάρου (μελέτη M14-032)

Καταληκτικό σημείο	Σκέλος Α (αποτυχίες με ιβρουτινίβ) (N=91)	Σκέλος Β (αποτυχίες με ιδελισίβ) (N=36)	Σύνολο (N=127)
ORR, % (95% CI)	65 (54,1, 74,6)	67 (49,0, 81,4)	65 (56,4, 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI)			
12-μηνη εκτίμηση	75 (64,7, 83,2)	80 (63,1, 90,1)	77 (68,1, 83,4)
24-μηνη εκτίμηση	51 (36,3, 63,9)	61 (39,6, 77,4)	54 (41,8, 64,6)
PFS, μήνες, διάμεσος τιμή (95% CI)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95% CI)			
12-μηνη εκτίμηση	91 (82,8, 95,4)	94,2 (78,6, 98,5)	92 (85,6, 95,6)
TTR, μήνες, διάμεσος τιμή (εύρος)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Έλλειψη 17p και/ή μετάλλαξη στο TP53			
ORR, % (95% CI)			
Ναι	(n=28) 61 (45,4, 74,9)	(n=7) 58 (27,7, 84,8)	(n=35) 60 (46,6, 73,0)
Όχι	(n=31) 69 (53,4, 81,8)	(n=17) 71 (48,9, 87,4)	(n=48) 70 (57,3, 80,1)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με σταθερή ανάκαμψη του μυελού, nPR = μερική ύφεση με μετωλική λευκοκυττάρωση, NR = δεν επιτεύχθηκε, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS = συνολική επίβιωσις, PFS = επίβιωσις χωρίς εξέλιξη, PR = μερική ύφεση, TTR = χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν περαιτέρω από μια IRC επικριτικότητας ένα συνδυασμένο ORR της τάξης του 70% (Σκέλος Α: 70%, Σκέλος Β: 69%). Ένας ασθενής (αποτυχία με ιβρουτινίβ) πέτυχε CRi. Το ORR για ασθενείς με έλλειψη 17p και/ή μετάλλαξη στο TP53 ήταν 72% (33/46) (95% CI: 56,5, 84,0) στο Σκέλος Α και 67% (8/12) (95% CI: 34,9, 90,1) στο Σκέλος Β. Για ασθενείς χωρίς έλλειψη 17p και/ή μετάλλαξη στο TP53, το ORR ήταν 69% (31/45) (95% CI: 53,4, 81,8) στο Σκέλος Α και

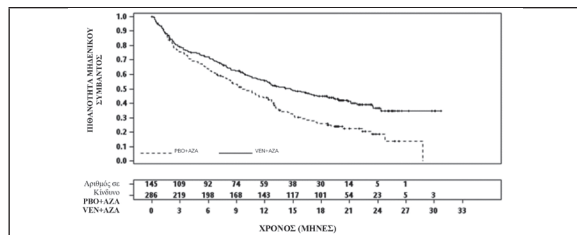
71% (17/24) (95% CI: 48,9, 87,4) στο Σκέλος Β. Η διάμεσος OS και DOR δεν επιτεύχθηκαν με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης περίπου 14,3 μήνες για το Σκέλος Α και 14,7 μήνες για το Σκέλος Β. Είκοσι πέντε τοις εκατό (32/127) των ασθενών δεν είχαν αναγνωσμένο MRD στο περιφερικό αίμα, συμπεριλαμβανομένων 8 ασθενών οι οποίοι δεν είχαν επίσης αναγνωσμένο MRD στο μυελό των οστών. *Όξεία Μυελογενής Λευχαιμία*: Το Venetoclax μετέτρεξε σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών ή με ανοσοποιητική που απέκλειαν τη χρήση εντατικής επαγωγικής χημειοθεραπείας με βάση τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: αρχική κατάσταση απόδοσης κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) της τάξης του 2-3, σοβαρή καρδιακή ή πνευμονική ανοσορροπία, μέτρια πτυκτική δυσλειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 45 ml/min ή άλλη ανοσορροπία. Venetoclax σε συνδυασμό με αζακτινίνη για τη θεραπεία ασθενών με νεοπλασματώδη ΟΜΛ – μελέτη M15-656 (VIALE-A): Η μελέτη VIALE-A ήταν μια τυχοποιημένη (2:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφαλεία του venetoclax σε συνδυασμό με αζακτινίνη σε ασθενείς με νεοπλασματώδη ΟΜΛ μη κατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς της μελέτης VIALE-A ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα 3-ημερών ημερησίων τιτλοποίησης στην τελική δόση των 400 mg από ημερησίως, κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου 28-ημερών θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2) και έπειτα έλαβαν από το στόματος venetoclax 400 mg από ημερησίως στους επόμενους κύκλους. Η αζακτινίνη χορηγήθηκε σε δόση των 75 mg/m² είτε ενδορριβίως είτε υποδερμικά τις Ημέρες 1-7 κάθε κύκλου 28-ημερών ξεκινώντας από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1. Κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης, οι ασθενείς έλαβαν προφύλαξη για TLS και νοσηλεύματα για παρακολούθηση. Μόλις η αξιολόγηση του μυελού των οστών επιβεβαιώνει την ύφεση, η οποία ορίζεται ως λιγότερο από 5% λευκοκύτταρα ή κυτταροπλασμα 4^{ου} βαθμού μετά τη θεραπεία του Κύκλου 1, το venetoclax ή το εικονικό φάρμακο διακόπτονταν έως και 14 μήνες ή έως ότου επιτευχθεί ALC $\geq 500/\mu\text{κρολίτρο}$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{κρολίτρο}$. Για ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπή του Κύκλου 1, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του μυελού των οστών μετά τον Κύκλο 2 ή 3 και ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις. Η αζακτινίνη επαναλήφθηκε την ίδια ημέρα με το venetoclax ή το εικονικό φάρμακο μετά τη διακοπή (βλέπε παράγραφο 4.2). Η μείωση της δόσης της αζακτινίνης εφαρμόστηκε στην κλινική δοκιμή για τη διαίεση της αματολογικής τοξικότητας (βλέπε Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της αζακτινίνης). Οι ασθενείς συνεχίστηκαν να λαμβάνουν κύκλους θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Τυχοποιηθήκαν συνολικά 431 ασθενείς: 286 στο σκέλος venetoclax + αζακτινίνη και 145 στο σκέλος εικονικό φάρμακο + αζακτινίνη. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν παρόμοια μεταξύ των σκέλων venetoclax + αζακτινίνη και εικονικό φάρμακο + αζακτινίνη. Συνολικά, η διάμεση ηλικία ήταν 76 έτη (εύρος: 49 έως 91 έτη), το 76% ήταν λευκοί, το 60% ήταν άνδρες και η κατάσταση απόδοσης ECOG κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0 ή 1 για το 55% των ασθενών, 2 για το 40% των ασθενών και 3 για το 5% των ασθενών. Το 75% των ασθενών είχαν *enovo* ΟΜΛ και το 25% δευτερογενή ΟΜΛ. Κατά την αρχική αξιολόγηση, το 29% των ασθενών είχε αριθμό βλαστών μυελού των οστών < 30%, το 22% των ασθενών είχε αριθμό βλαστών μυελού των οστών $\geq 30\%$ έως < 50% και το 49% είχε $\geq 50\%$. Ενδιάμεσος ή φτωχός κυτταρογενετικός κίνδυνος υπήρχε στο 63% και 37% των ασθενών, αντίστοιχα. Εντοπίστηκαν οι ακόλουθες μεταλλάξεις: Μεταλλάξεις TP53 στο 21% (52/249), μετάλλαξη *IDH1* και *IDH2* στο 24% (89/372), 9% (34/372) με *IDH1*, 16% (58/372) με *IDH2*, 16% (51/314) με *FLT3* και 18% (44/249) με *NPM1*. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η συνολική επίβιωσις (OS), μετρούμενη από την ημερομηνία τυχοποίησης έως τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία και το συνδυαστικό CR (πλήρης ύφεση + πλήρης ύφεση με σταθερή ανάκαμψη της αματολογικής εξέλιξης [CR+CRi]). Ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης κατά το χρόνο της ανάλυσης ήταν 20,5 μήνες (εύρος: < 0,1 έως 30,7 μήνες). Το venetoclax + αζακτινίνη κατέδειξε μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 34% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο + αζακτινίνη (p < 0,001). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη VIALE-A

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + αζακτινίνη (N=286)	Εικονικό φάρμακο + αζακτινίνη (N=145)
Συνολική επίβιωσις ^a	(N=286)	(N=145)
Αριθμός συμβαδιστών n (%)	161 (56)	109 (75)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	14,7 (11,9, 18,7)	9,6 (7,4, 12,7)
Αναλογία κινδύνου ^b (95% CI)	0,66 (0,52, 0,85)	
Tiμή p ^c	< 0,001	
Ποσοστό CR+CRi ^d	(N=147)	(N=79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(95% CI)	(57, 73)	(16, 36)
Tiμή p ^e	< 0,001	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση) ορίστηκε ως απόλυτος αριθμός ουδετεροφάνων > 1.000/μικρολίτρο, αιμοπεταλίων < 100.000/μικρολίτρο, ανεπάρκεια από τη μετάγηση ερυθρών αιμοσφαιρίων και μυελός των οστών με < 5% βλαστών. Απουσία κυκλοφορούντων βλαστών και βλαστών με ραβδί του Auer, απουσία εξεμμελικής νόσου. CRi = πλήρης ύφεση με σταθερή ανάκαμψη της αματολογικής εξέλιξης.
^a Εκτίμηση Kaplan-Meier στη διάρκεια ενδιάμεση ανάλυση (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 4 Ιανουαρίου 2020).
^b Η εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου (venetoclax + αζακτινίνη έναντι εικονικού φαρμάκου + αζακτινίνη) βασίζεται σε μοντέλο αναλογίας κινδύνου Cox, στρατηγικοποιημένο με βάση την κυτταρογενετική (ενδιάμεσος κίνδυνος, φτωχός κίνδυνος) και τη ηλικία (18 έως < 75, ≥ 75). Όπως ορίστηκε κατά την τυχοποίηση. Η τιμή p βασίζεται σε δοκιμασία log rank, στρατηγικοποιημένη με βάση τους ίδιους παράγοντες.
^c Το ποσοστό CR+CRi προέρχεται από μια προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση των πρώτων 226 ασθενών που τυχοποιήθηκαν με 6 μήνες παρακολούθησης κατά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 1 Οκτωβρίου 2018).
^d Η τιμή p προκύπτει από το δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel στρατηγικοποιημένη με βάση τη ηλικία (18 έως < 75, ≥ 75) και τον κυτταρογενετικό κίνδυνο (ενδιάμεσος κίνδυνος, φτωχός κίνδυνος), όπως ορίστηκε κατά την τυχοποίηση.

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



Τα βασικά δευτερογενή καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Πρόβλεψη καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας από τη VIALE-A

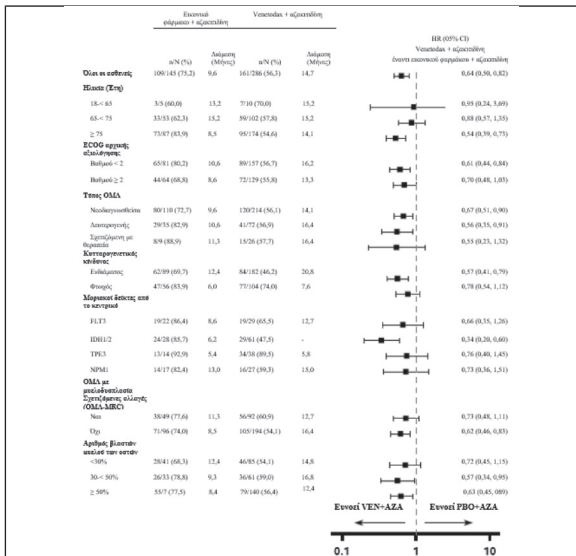
Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + αζακτινίνη N=286	Εικονικό φάρμακο + αζακτινίνη N=145
Ποσοστό CR n (%) (95% CI)	105 (37) (31, 43)	26 (18) (12, 25)
Tiμή p ^a	< 0,001	
Διάμεση DOR ^b , μήνες (95% CI)	17,5 (15,3, -)	13,3 (8,5, 17,6)
Ποσοστό CR+CRi n (%) (95% CI)	190 (66) (61, 72)	41 (28) (21, 36)
Διάμεση DOR ^b , μήνες (95% CI)	17,5 (13,6, -)	13,4 (5,8, 15,5)
Ποσοστό CR+CRi κατά την έναρξη του Κύκλου 2, n (%) (95% CI)	124 (43) (38, 49)	11 (8) (4, 13)
Tiμή p ^c	< 0,001	

Ποσοστό ανεξαρτησίας από μετατόπιση, αμοιопαλία n (%) (95% CI)	196 (69) (63, 74)	72 (50) (41, 58)
Τιμή p*	< 0,001	
Ποσοστό ανεξαρτησίας από μετατόπιση, ερυθρά αιμοσφαίρια n (%) (95% CI)	171 (60) (54, 66)	51 (35) (27, 44)
Τιμή p*	< 0,001	
Ποσοστό ανταπόκρισης CR+CRi MRD ^β n (%) (95% CI)	67 (23) (19, 29)	11 (8) (4, 13)
Τιμή p*	< 0,001	
Επιβίωση χωρίς συμβάν Αριθμός συμβανμάτων, n (%) Διάρκεια EFS ^γ , μήνες (95% CI)	191 (67) 9,8 (8,4, 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6, 9,5)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^δ	0,63 (0,50, 0,80)	
Τιμή p*	< 0,001	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με στέλη ανάκτηση της αιματολογικής εξέτασης, DOR = διάρκεια της ανταπόκρισης, EFS = επιβίωση χωρίς συμβάν, MRD = ελάχιστη/μεγιστή υπολειμματική νόσος, n = αριθμός ανταποκρισών ή αριθμός συμβανμάτων, - = δεν επιτεύχθηκε.
 Η CR (πλήρης ύφεση) ορίστηκε ως απόλυτος αριθμός ουδετέρωσης > 1.000/μικρόλιτρο, αμοιопαλία > 100.000/μικρόλιτρο, ανεξαρτησία από μετατόπιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και μείωση των οστών με ≤ 5% βλάστηση. Άποια κριτήρια αναφέρονται βλάστηση και βλάστηση με ραβδότιο του Auer, απόλυτο εξοικονομείο νύκτου.
 Η ανεξαρτησία από μετατοπίσεις ορίστηκε ως περίοδος τουλάχιστον 56 συνεχόμενων ημερών (≥ 56 ημέρες) χωρίς μετατόπιση μετά την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης και κατά η πριν από την τελευταία δόση του φαρμάκου της μελέτης + 30 ημέρες ή πριν από την υποτροπή ή την εξέλιξη της νόσου ή πριν από την έναρξη θεραπείας μετά τη θεραπεία, όποιο από αυτά συμβεί πρώτα. Η τιμή P προκύπτει από τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel στρωματοποιημένη με βάση την ηλικία (18 έως < 75, ≥ 75) και τον κατασκευαστικό κίνδυνο (ενδιάμεσος κίνδυνος, στυγνός κίνδυνος), όπως ορίστηκε κατά την ταξινόμηση.
^α DOR (διάρκεια της ανταπόκρισης) ορίστηκε ο χρόνος από την πρώτη ανταπόκριση της CR για DOR της CR, από την πρώτη ανταπόκριση της CR ή της CRi για DOR της CR+CRi, έως την πρώτη ημερομηνία επιβεβαιωμένης υποτροπής, επιβεβαιωμένης εξέλιξης νόσου ή θανάτου λόγω εξέλιξης της νόσου, όποιο από αυτά συμβεί πρώτα. Η διάκριση DOR προκύπτει από την εκτίμηση Kaplan-Meier.
^β Η εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου (venetoclax + αζακτινίνη έναντι ειδικού φαρμάκου + αζακτινίνη) βασίζεται σε μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox, στρωματοποιημένο με βάση την ηλικία (18 έως < 75, ≥ 75) και την κατασκευαστική (ενδιάμεσος κίνδυνος, στυγνός κίνδυνος), όπως ορίστηκε κατά την ταξινόμηση. Η τιμή p βασίζεται σε δοκιμασία log rank, στρωματοποιημένη με βάση τους ίδιους παράγοντες.
^γ Ως ποσοστό ανταπόκρισης CR+CRi MRD ορίζεται ως το % των ασθενών που πέτυχαν CR ή CRi και επέδειξαν ανταπόκριση MRD < 10³ βλάστηση στον μύελ των οστών, όπως προσδιορίζεται από μια τυποποιημένη, κεντρική, πολυμερή ανάλυση καταμετρήσεων ριός. ^δ Εκτίμηση Kaplan-Meier.

Από τους ασθενείς με τη μετατόπιση FLT3, τα ποσοστά CR+CRi ήταν 72% (21/29, 95% CI: 53, 87) και 36% (8/22, 95% CI: 17, 59) στα σκέλη venetoclax + αζακτινίνη και ειδικού φάρμακο + αζακτινίνη, αντίστοιχα (p = 0,021). Από τους ασθενείς με τη μετατόπιση IDH1/IDH2, τα ποσοστά CR+CRi ήταν 75% (46/61, 95% CI: 63, 86) και 11% (3/28, 95% CI: 2, 28) στα σκέλη venetoclax + αζακτινίνη και ειδικού φάρμακο + αζακτινίνη, αντίστοιχα (p < 0,001). Από τους ασθενείς με εξάρτηση από τη μετατόπιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την έναρξη της θεραπείας και θεραπεία με venetoclax + αζακτινίνη, το 49% (71/144) απέκτησε ανεξαρτησία από τη μετατόπιση. Από τους ασθενείς με εξάρτηση από τη μετατόπιση αμοιопαλίας κατά την έναρξη της θεραπείας και θεραπεία με venetoclax + αζακτινίνη, το 50% (34/68) απέκτησε ανεξαρτησία από τη μετατόπιση. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη ανταπόκριση CR ή CRi ήταν 1,3 μήνες (εύρος: 0,6 έως 9,9 μήνες) με τη θεραπεία με venetoclax + αζακτινίνη. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι βέλτστη ανταπόκριση CR ή CRi ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 0,6 έως 24,5 μήνες).

Εικόνα 6: Forest plot της συνολικής επίπτωσης σε υποομάδες της VIALE-A



- = Δεν επιτεύχθηκε.
 Για το παρασώρευμένο δευτερόνιο καταληκτικό σημείο OS στην υποομάδα μεταλλάξης IDH1/2, p < 0,0001 (1η στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank).
 Η μη στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου (HR) φαίνεται στον άξονα X με λογαριθμική κλίμακα.

Venetoclax σε συνδυασμό με αζακτινίνη ή δεπαρτίνη για τη θεραπεία ασθενών με νεοπλασματώδη OMA - μελέτη M14-358: Η μελέτη M14-358 ήταν μια μη ταξινομημένη κλινική δοκιμή φάσης 1/2 του venetoclax σε συνδυασμό με αζακτινίνη (n=84) ή δεπαρτίνη (n=31) σε ασθενείς με νεοπλασματώδη OMA που κατάλλωνες για εντατική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν venetoclax δύο φορές ημερησίως τριτοήμερη έως την τελική δόση των 400 mg από ημερησίως. Η χορήγηση αζακτινίνης στη M14-358 ήταν παρόμοια με εκείνη της ταξινομημένης μελέτης VIALE-A. Η δεπαρτίνη σε δόση των 20 mg/m² χορηγήθηκε ενδοφλέβιας τις Ημέρες 1-5 κάθε κύκλου 28 ημερών ξεκινώντας από την Ημέρα 1 του κύκλου 1. Η δόση παρακολούθησης ήταν 40, 4 μήνες (εύρος: 0,7 έως 42,7 μήνες) για venetoclax + δεπαρτίνη. Η δόση ημερησίως του συνδυασμού από υποβλήθηκε σε θεραπεία με venetoclax + δεπαρτίνη ήταν 72 έτη (εύρος: 65,86 έτη), 87% ήταν λευκοί, 48% ήταν άνδρες και 87% είχαν βαθμολογία ECOG 0 ή 1. Το ποσοστό CR+CRi ήταν 74% (95% CI: 55, 88) σε συνδυασμό με δεπαρτίνη. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Από τους 194 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για XMA οι οποίοι έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με ριτομιμίνη, το 50% ήταν 65 ετών και άνω. Από τους 107 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα στη μελέτη M13-982, το 57% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 127 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την

αποτελεσματικότητα στη μελέτη M14-032, το 58% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 352 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την ασφάλεια σε 3 δοκιμές μονοθεραπείας, αντικότο οφθαλμικό, το 57% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 283 ασθενείς με νεοπλασματώδη OMA που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην κλινική δοκιμή VIALE-A (σκέλος venetoclax + αζακτινίνη), το 96% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 60% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Από τους 31 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην κλινική δοκιμή M14-358, το 100% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 26% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των μεγαλύτερων και νεότερων σε ηλικία ασθενών στις δοκιμές συνδυασμού και μονοθεραπείας. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαγόρευση από την υποβολή υποβλήσεων για την αποτελεσματικότητα των μελετών με το Venlyclox σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη Χρόνια Λευκοαιμία (Lευχαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση)). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαγόρευση από την υποβολή υποβλήσεων των αποτελεσμάτων των μελετών με το Venlyclox σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην Οξεία Μυελοειδή Λευχαιμία OMA (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Απορρόφηση: Έπειτα από πολλαπλές από του στόματος χορηγήσεις, η μέγιστη συγκέντρωση του venetoclax στο πλάσμα επιτεύχθηκε 5-8 ώρες μετά τη δόση. Η AUC_{0-∞} του venetoclax στη σταθερή κατάσταση αυξήθηκε αναλογικά στο εύρος δόσης των 150-800 mg. Υπό συνθήκες χαμηλού σε λιπαρά υαυλάτος, η μέση (± τυπική απόκλιση) C_{max} του venetoclax στη σταθερή κατάσταση ήταν 2,1 ± 1,1 mcg/ml και η AUC_{0-∞} ήταν 32,8 ± 16,9 mcg·h/ml στη δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως. **Επιβίωση της προφύλαξης:** Σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, η χορήγηση με ένα γεύμα χαμηλό σε λιπαρά αύξησε την έκθεση σε venetoclax περίπου κατά 3,4 φορές και η χορήγηση με ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε την έκθεση σε venetoclax κατά 5,1 με 5,3 φορές. Το venetoclax συνιστάται να χορηγείται με ένα γεύμα (βλέπε παράγραφο 4.2). **Κατανάλωση:** Το venetoclax συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, με μη-συνδεδεμένο κλάδο στο πλάσμα = 0,01 σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων από 1 έως 30 micromolar (0,87-26 mcg/ml). Η μέση αναλογία συγκέντρωσης στο αίμα προς συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 0,57. Ο εκτιμώμενος φαινόμενο όγκος κατανομής (Vd) Vd₀ του venetoclax στους ασθενείς κυμαίνεται από 256-321 L. **Βιοστασιμότητα:** *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το venetoclax κατά κύριο λόγο μεταβολίζεται από το ισοένζυμο CYP3A4 του κυττάρου P450. O M27 αναγνωρίστηκε ως μείων μεταβολίτης στο πλάσμα με ανατομική δράση έναντι της BCL-2, η οποία είναι η υποτροπή 58 φορές χαμηλότερη από αυτή του venetoclax *in vivo*. *In vitro* μελέτες αλληλεπίδρασης: Συμμετοχή με υποομάδα των CYP και UGT: *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το venetoclax δεν είναι ούτε ανατολές ούτε επαγωγές των CYP2A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ή CYP3A4 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Το venetoclax είναι ένα ασθενές αναστολέας των CYP2C8, CYP2C9 και UGT1A1 *in vitro*, αλλά δεν αναμένεται να προκαλεί κλινικά σχετική αναστολή. Το venetoclax δεν είναι ανατολές των UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7. **Συμμετοχή με υποομάδα ανατολικών μεταφορών:** Το venetoclax είναι ένα υποομάδα της P-ρρ και της BCRP καθώς και ένας αναστολέας της P-ρρ και της BCRP και ένας ασθενής αναστολέας του OATP1B1 *in vitro* (βλέπε παράγραφο 4.5). Το venetoclax δεν αναμένεται να ανατέλλει τους OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MAE1 ή MATE2 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. **Απόλυση:** Ο εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής του venetoclax στην τελική φάση ήταν περίπου 26 ώρες. Το venetoclax παρουσιάζει ελάχιστη αστάθεια, με αναλογία αστάθειας 1,30-1,44. Μετά από μια έραση από του στόματος χορήγηση 200 mg ακριβοπαισμένου [¹⁴C]-venetoclax σε υγιή άτομα, > 99,9% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και < 0,1% της δόσης απορροφήθηκε στα ούρα μέσα σε 9 ημέρες. Το αμετάβλητο venetoclax αντιπροσώπευε το 20,8% της χορηγηθείσας ροδόενεργου δόσης που απελευθερώθηκε στα κόπρανα. Η φαρμακοκινητική του venetoclax δεν μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου. **Είδος πληθυσμού: Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 321 ασθενείς με μία ημερησίως χορηγούμενη δόση (CrCl ≥ 60 και < 90 ml/min), 219 ασθενείς με μέτρια νεφρική διαλυτοαιμία (CrCl ≥ 30 και < 60 ml/min), 50 ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαλυτοαιμία (CrCl ≤ 15 και < 30 ml/min) και 224 άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl ≥ 90 ml/min), οι εκδόσεις σε venetoclax στους ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική διαλυτοαιμία είναι παρόμοιες με εκείνες αυτών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική του venetoclax δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με CrCl < 15 ml/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 4.2). **Ηπατική διαλυτοαιμία:** Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 74 ασθενείς με ήπια ηπατική διαλυτοαιμία, 7 ασθενείς με μέτρια ηπατική διαλυτοαιμία και 442 άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι εκδόσεις σε venetoclax είναι παρόμοιες στους ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική διαλυτοαιμία και σε αυτούς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η ήπια ηπατική διαλυτοαιμία ορίστηκε ως φυσιολογική ολική χοληστερίνη και ασταρτική τρανσαμινασική (AST) > ανώτερο φυσιολογικό όριο της φυσιολογικής (ULN) ή ολική χοληστερίνη > 1,0, με 1,5 φορές της ULN, ή μέτρια ηπατική διαλυτοαιμία ως ολική χοληστερίνη > 1,5 με 3,0 φορές της ULN και η σοβαρή ηπατική διαλυτοαιμία ως ολική χοληστερίνη > 3,0 της ULN. Σε μία ακόμη μελέτη για την ηπατική διαλυτοαιμία, η C_{max} και η AUC του venetoclax σε άτομα με ήπια (Child-Pugh A, n = 6) ή μέτρια (Child-Pugh B, n = 6) ηπατική διαλυτοαιμία ήταν παρόμοια με εκείνες των ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, λαμβάνοντας μια έραση δόση 50 mg ημερησίως. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική διαλυτοαιμία (Child-Pugh C, n = 5), η μέση τιμή C_{max} του venetoclax ήταν παρόμοια με εκείνη των ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αλλά η AUC_{0-∞} του venetoclax ήταν κατά μέσο όρο 2,7 φορές υψηλότερη από την AUC_{0-∞} του venetoclax (εύρος: καμία άλλη έως 5 φορές υψηλότερη) των ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). **Επιβίωση της προφύλαξης: Φύλο του φύλου του βάρους και της φυλής:** Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, η ηλικία, το φύλο, και το βάρος δεν επηρέασαν την κάλυψη του venetoclax. Η έκθεση είναι 67% υψηλότερη στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Η διαφορά αυτή δεν κρίνεται ως κλινικά σχετική. **5.3 Προβλεπόμενα δεδομένα για την ασφάλεια:** Οι τοξικότητες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε δύο με τη venetoclax περιελάμβαναν δισεξαρτημένους μύες, στον όγκο των λεμφοκυττάρων και την ερυθρών αιμοσφαιρίων. Και οι δύο επηρέασαν την αναπνευστική μετά τη διακοπή της χορήγησης του venetoclax, με ανακμή των λεμφοκυττάρων 18 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Όσο το B-δοσ και το T-λεμφοκύτταρα επηρεάστηκαν, αλλά πιο σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στο B-λεμφοκύτταρα. Το venetoclax προκάλεσε επίσης νύκωση μεμονωμένων κυττάρων με διάφορους τύπους συμπεριλαμβανομένης της γαβδίσου κούτσας και της εξακρινικής μόρφας του παγκρέατος, χωρίς ειδικές διαταραχές ή ακραίες τοξικές που ισχυρίστηκαν των εργαζομένων. Αυτά τα ευρήματα ήταν ελάχιστοι έως μέτριου βαθμού. Μετά από περίπου 3 μήνες ημερησίως χορήγησης σε ασθενείς, το venetoclax προκάλεσε προοδευτικό απορροσμητικό του τριγώνιου, λόγω απόλυσης της χρωστατικής μέλανισης στις τρίχες. **Καρδιαγγειακά/αναπνευστικά:** Το venetoclax και ο κύριος ανθράκωτος μεταβολίτης M27 δεν ήταν καρδιογενή σε μία μελέτη καρδιογενούς δράσης 6 μηνών σε διαγνωστικό (M27d2) νοκτία σε από του στόματος δόσεις venetoclax έως 400 mg/kg/ημέρα και σε επίπεδο έρασης δόσης 250 mg/kg/ημέρα το ημ27. Τα όρια έκθεσης (AUC), αναγκάσει με την κλινική AUC στα 400 mg/ημέρα, ήταν περίπου 2 φορές για το venetoclax και 5,8 φορές για τον M27. Το venetoclax ήταν γενετικό σε δοκιμασία βιοχημικής μεταβολογενέσεως, σε *in vitro* δοκιμασία χημωμωστικών εκπονήσεων και *in vivo* δοκιμασία ισοκυμωστικής σε νοκτία. Ο μεταβολίτης M27 ήταν αρνητικός για γενετοξικότητα στις δοκιμασίες βιοχημικής μεταβολογενέσεως και χημωμωστικών αναλύσεων. **Τοξικότητα στην αναπνευστική ικανότητα:** Δεν παρατηρήθηκαν επιβλαβείς επιπτώσεις στη γενική ικανότητα και πρώτης εμβρυικής ανάπτυξης σε αρσενικά και θηλυκά νοκτία. Τοξικότητα στους όργους (απακία γεννητικών κυττάρων) παρατηρήθηκε σε γενικές μελέτες τοξικότητας σε σκύλους σε εκδόσεις κατά 0,5 έως 18 φορές αυτών από την έκθεση AUC του ανθρώπου σε μια δόση 400 mg. Η αναπνευστική αυτού του ευρήματος δεν έχει αποδοθεί. Σε μελέτες εμβρυικής ανάπτυξης σε νοκτία, οι εκδόσεις συστηματικές με αυξημένη συχνότητα αποβλήσει μετά την εμφύτευση και μεμείοιο σωματικό βάρος εμβρύου σε νοκτία κατά 1,1 φορά πάνω από την έκθεση AUC του ανθρώπου σε μια δόση 400 mg. Ο κύριος ανθράκωτος μεταβολίτης M27 αυξήθηκε με αποβλήσει μετά την εμφύτευση και επαναρρόφηση σε εκδόσεις περίπου 9 φορές στην έκθεση AUC του ανθρώπου στο M27 σε μια δόση venetoclax 400 mg. Στα κοκτώλη, το venetoclax προκάλεσε μηρητική τοξικότητα, αλλά καμία τοξικότητα στο έμβρυο σε εκδόσεις κατά 0,1 φορά πάνω από την έκθεση AUC του ανθρώπου σε μια δόση 400 mg. **6. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΙΑ: 6.1 Κατάλογος επιδρών: Venlyclox 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (Pharmacia Biotech):** Κοποβιτόνη (K 28). Κολλοειδές άνδρο οξείδιο πυρίτη (E551). Πολυσοβικό 80 (E433). Νάτριο στεατυλοιομαρικό. Υδροϋερομοφορικό ασβέστιο, άνδρο (E341 (1)). **Επιβίωση με λεπτό υμένιο:** Σίδηρο οξείδιο κίτρινο (E172). Πολυβινυλοκόλη (E1203). Ττανίου διοξείδιο (E171). Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521). Τάλκης (E553b). Venlyclox 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (Pharmacia Biotech): Κοποβιτόνη (K 28). Κολλοειδές άνδρο οξείδιο πυρίτη (E551). Πολυσοβικό 80 (E433). Νάτριο στεατυλοιομαρικό. Υδροϋερομοφορικό ασβέστιο, άνδρο (E341 (1)). **Επιβίωση με λεπτό υμένιο:** Σίδηρο οξείδιο κίτρινο (E172). Σίδηρο οξείδιο ερυθρό (E172). Σίδηρο οξείδιο μέλαν (E172). Πολυβινυλοκόλη (E1203). Ττανίου διοξείδιο (E171). Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521). Τάλκης (E553b). Venlyclox 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (Pharmacia Biotech): Κοποβιτόνη (K 28). Κολλοειδές άνδρο οξείδιο πυρίτη (E551). Πολυσοβικό 80 (E433). Νάτριο στεατυλοιομαρικό. Υδροϋερομοφορικό ασβέστιο, άνδρο (E341 (1)). **Επιβίωση με λεπτό υμένιο:** Σίδηρο οξείδιο κίτρινο (E172). Πολυβινυλοκόλη (E1203). Ττανίου διοξείδιο (E171). Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521). Τάλκης (E553b). **6.2 Αναμειγνύμετες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια κύου:** Venlyclox 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. **6.5 Φύση και συντακτική του περιεχτή:** Το επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Venlyclox διατίθενται σε κυψέλες από PVC/PE/CFE με φύλλο αλουμινίου που περιέχουν 1, 2, 4 ή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Venlyclox δισκία 10 mg. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κοκτώπη που περιέχουν 10 ή 14 δισκία (σε κυψέλες των 2 δισκίων), Venlyclox δισκία 50 mg. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κοκτώπη που περιέχουν 5 ή 7 δισκία (σε κυψέλες του 1 δισκίου), Venlyclox δισκία 100 mg. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κοκτώπη που περιέχουν 7 (σε κυψέλες του 1 δισκίου) ή 14 δισκία (σε κυψέλες των 2 δισκίων), ή σε μια πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 112 δισκία (4 x 28 δισκία (σε κυψέλες των 4 δισκίων)). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριξης:** Κάθε χρησιμοποιούμενο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Γερμανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 δισκία), EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 δισκία), EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 δισκία), EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 δισκία), EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 δισκία), EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 δισκία), EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 x 28) δισκία. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Δεκεμβρίου 2016. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Σεπτεμβρίου 2018. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 10/2022

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