

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Venclyxto 50 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vénétoclax 50 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé ovale biconvexe de couleur beige de 14 mm de longueur sur 8 mm de largeur portant la mention « V » gravée sur une face et « 50 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Venclyxto en association avec l'azacitidine est indiqué pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par vénétoclax doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie

Posologie recommandée

Le schéma posologique de Venclyxto (incluant le schéma de titration de dose) est indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 : Schéma de titration de dose chez les patients atteints de LAM

	Dose quotidienne de Venclyxto
Jour 1	100 mg
Jour 2	200 mg
Jour 3 et au-delà	400 mg

L'azacitidine doit être initié le premier jour du premier cycle.

L'azacitidine doit être administrée par voie sous-cutanée (ou intra-veineuse) à 75 mg/m² par jour de J1 à J7 à chaque cycle de 28 jours.

Le dosage de vénétoclax peut être interrompu si nécessaire pour la gestion des toxicités hématologiques et la récupération hématologique (voir Tableau 2).

Se référer au RCP de l'azacitidine pour des informations supplémentaires.

Venclyxto en association avec l'azacitidine doivent être poursuivis jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Prevention du syndrome de lyse tumorale (SLT)

Les patients traités par vénétoclax peuvent développer un SLT. Il convient de se référer à la section appropriée ci-dessous pour des détails spécifiques sur la gestion du SLT.

La titration de dose jusqu'à la dose quotidienne de vénétoclax est de 3 jours avec l'azacitidine (voir Tableau 1).

Les mesures de prophylaxie énumérées ci-dessous doivent être suivies :

Tous les patients doivent avoir une numération des leucocytes $< 25 \times 10^9/L$ avant l'instauration du traitement par vénétoclax et une cytoréduction avant le traitement peut être nécessaire.

Tous les patients doivent être correctement hydratés et recevoir des agents hypo-uricémiants avant la première dose de vénétoclax et pendant la phase de titration de dose.

Évaluer les paramètres biochimiques sanguins (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) et corriger les anomalies préexistantes avant l'initiation du traitement par le vénétoclax.

Surveiller les analyses de sang pour détecter le SLT avant l'administration de la dose, 6 à 8 heures après chaque nouvelle dose pendant la titration de dose et 24 heures après avoir atteint la dose finale.

Pour les patients présentant des facteurs de risque de SLT (par exemple, blastes circulants, forte charge leucémique / envahissement médullaire, taux élevés de lactate déshydrogénase (LDH) avant traitement ou fonction rénale réduite), des mesures supplémentaires devraient être envisagées, notamment une surveillance biologique accrue et une réduction de la dose de départ de vénétoclax.

Modifications posologiques en cas de toxicités

Évaluer la réponse à la fin du cycle 1. Une évaluation de la moelle osseuse doit être effectuée à la fin du cycle 1 et par la suite si nécessaire. Surveiller fréquemment la numération sanguine jusqu'à la résolution des cytopénies. Interrompre le vénétoclax en fonction des besoins pour gérer les effets indésirables ou pour permettre la récupération hématologique (voir rubriques 4.4 et 4.8) ou, si nécessaire, interrompre définitivement le vénétoclax. Le Tableau 2 indique les modifications recommandées de la dose pour une neutropénie de grade 4 (NAN $< 500/\mu L$) associée ou non à une fièvre ou infection ; ou une thrombocytopénie de grade 4 (numération plaquettaire $< 25000/\mu L$) (voir rubrique 4.4).

Tableau 2 : Modifications recommandées de la dose en cas de toxicités^a durant le traitement de la LAM par vénétoclax

Toxicités hématologiques^a d'une durée ≥ 1 semaine de neutropénie de grade 4 associée ou non à une fièvre ou une infection, ou une thrombocytopénie de grade 4		
Avant rémission ^b de la maladie	Après rémission ^b de la maladie	
Transfuser des produits sanguins, administrer des médicaments à visée prophylactiques et anti-infectieuse selon la situation clinique. Dans la plupart des cas, le vénétoclax et l'azacitidine ne devraient pas être interrompus en raison de cytopénies avant l'obtention d'une rémission.	Retarder le cycle de traitement ultérieur du vénétoclax et de l'azacitidine, et surveiller la numération sanguine. Administer le facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) si cliniquement indiqué pour la neutropénie.	
	Lors de la 1 ^{ère} apparition	Pour les événements suivants
	Une fois la toxicité revenue à un grade 1 ou 2, reprendre le vénétoclax à la même dose en association avec l'azacitidine.	Une fois la toxicité revenue à un grade 1 ou 2, reprendre le vénétoclax à la même dose en association avec l'azacitidine et réduire la durée d'administration du vénétoclax de 7 jours pendant chacun des cycles suivants, c'est-à-dire 21 jours au lieu de 28 jours.
^a Les effets indésirables ont été classés (par grade) selon la version 4.0 du NCI CTCAE. ^b Confirmation par examen dans la moelle osseuse d'un taux de blastes $< 5\%$ avec cytopénie.		

Modifications posologiques en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente l'exposition au vénétoclax (C_{max} et ASC) et peut accroître le risque de SLT et d'autres toxicités en début de traitement et pendant la phase de titration de dose.

Chez tous les patients, si l'administration d'un inhibiteur du CYP3A est nécessaire, suivre les modifications posologiques mentionnées dans le Tableau 3. Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter des signes de toxicité et la posologie pourrait être ajustée.

La dose de vénétoclax qui était administrée avant l'instauration du traitement par l'inhibiteur du CYP3A doit être reprise 2 à 3 jours après l'arrêt de l'inhibiteur (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Tableau 3 : Modification de la dose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A

Inhibiteurs	A l'initiation et pendant la phase de titration de dose	Dose de maintenance de Venclyxto (Après la phase de titration de dose)
Inhibiteur puissant du CYP3A	Jour 1 – 10 mg	Réduire la dose de Venclyxto à 100 mg ou moins
	Jour 2 – 20 mg	
	Jour 3 – 50 mg	
	Jour 4 – 100 mg ou moins	
Inhibiteur modéré du CYP3A	Réduire la dose de Venclyxto d'au moins 50%	

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de vénétoclax dans les 8 heures suivant l'heure habituelle de la prise, le patient doit prendre la dose oubliée le plus tôt possible le même jour. Si le délai écoulé est de plus de 8 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre le schéma d'administration habituel le lendemain.

En cas de vomissements après l'administration, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire le même jour. La prochaine dose prescrite doit être prise à l'heure habituelle le lendemain.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ($ClCr \geq 30$ ml/min et < 90 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale ($ClCr < 80$ ml/min), une prophylaxie et une surveillance plus intensives peuvent être nécessaires pour réduire le risque de SLT lors de l'instauration du traitement et au cours de la phase de titration de dose (voir « Prévention du syndrome de lyse tumorale (SLT) » ci-dessus). Bien que l'insuffisance rénale grave n'ait pas affecté la pharmacocinétique du vénétoclax chez 6 patients atteints de LAM ($ClCr \geq 15$ ml/min et < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2), l'expérience clinique est limitée et aucune dose recommandée n'a été déterminée pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($ClCr < 30$ ml/min) ou les patients sous dialyse.

Le vénétoclax ne doit être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale grave que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque et les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes de toxicité dus à un risque accru de SLT (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée doivent être surveillés plus étroitement afin de détecter tout signe de toxicité lors de l'instauration du traitement et au cours de la phase de titration de dose (voir rubrique 4.8).

Une réduction de dose d'au moins 50% pendant le traitement est recommandée pour les patients avec une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du vénétoclax chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Venclyxto comprimé pelliculé doit être administré par voie orale. Les patients doivent avaler les comprimés entiers avec de l'eau, à peu près à la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être pris au cours d'un repas afin d'éviter le risque de diminution de l'efficacité (voir rubrique 5.2). Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou cassés avant d'être avalés.

Au cours de la phase de titration de dose, le vénétoclax doit être pris le matin pour faciliter la surveillance des valeurs biologiques.

La consommation de produits à base de pamplemousse, d'oranges amères et de carambole doit être évitée pendant le traitement par vénétoclax (voir rubrique 4.5).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec des préparations à base de millepertuis (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome de lyse tumorale

Le vénétoclax peut provoquer une réduction tumorale rapide et entraîner ainsi un risque de SLT à l'initiation et pendant la phase de titration. Des modifications des électrolytes évocatrices avec un SLT nécessitant une prise en charge urgente peuvent survenir dès les 6 à 8 heures suivant la première dose de vénétoclax et lors de chaque augmentation de dose.

Le risque de SLT est un continuum basé sur de nombreux facteurs, dont les comorbidités. Les patients ayant une charge tumorale importante (par exemple, tout ganglion lymphatique ayant un diamètre ≥ 5 cm ou un ALC élevé $\geq 25 \times 10^9/L$) ont un risque accru de SLT au début du traitement par vénétoclax. La diminution de la fonction rénale (CICr < 80 ml/min) augmente encore le risque. Les patients doivent être évalués pour déterminer le risque, et recevoir une prophylaxie appropriée pour un SLT, incluant hydratation et agents hypo-uricémiants. Les paramètres biochimiques sanguins doivent être surveillés et les anomalies traitées sans attendre. L'administration doit être interrompue si nécessaire (voir rubrique 4.2). Des mesures plus intensives (hydratation par voie intraveineuse, contrôles fréquents, hospitalisation) doivent être prises lorsque le risque global augmente. Les instructions pour la "Prévention du syndrome de lyse tumorale" doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

L'association de ce médicament avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A augmente l'exposition au vénétoclax et peut majorer le risque de SLT en début de traitement et pendant la phase de titration de dose (voir rubriques 4.2 et 4.3). Les inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP peuvent également augmenter l'exposition au vénétoclax (voir rubrique 4.5).

Neutropénie et infections

Chez les patients présentant une neutropénie de Grade 4 avant l'initiation du traitement par vénétoclax, envisager une prophylaxie anti-infectieuse conformément aux recommandations locales. Une détérioration du taux de neutrophiles peut être observée au cours du traitement par vénétoclax en association avec l'azacitidine.

A ce titre, l'hémogramme doit être surveillé pendant toute la durée du traitement. Des interruptions du traitement ou des réductions de la dose sont recommandées chez les patients présentant une neutropénie sévère (voir rubrique 4.2).

Des infections graves, incluant des cas de septicémie d'issue fatale, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). La surveillance de tout signe et symptôme d'infection est nécessaire. Toute suspicion d'infection doit être traitée rapidement, notamment par des antimicrobiens et par une interruption ou une réduction de la dose selon le cas (voir rubrique 4.2).

Vaccination

La sécurité et l'efficacité de la vaccination avec des vaccins vivants atténués pendant ou après le traitement par vénétoclax n'ont pas été étudiées. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement et ce jusqu'à la reconstitution de la population lymphocytaire B.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut entraîner une diminution de l'exposition au vénétoclax et par conséquent un risque de diminution de l'efficacité. L'utilisation concomitante du vénétoclax avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace au cours du traitement par le vénétoclax (voir rubrique 4.6).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le vénétoclax est métabolisé essentiellement par le CYP3A.

Agents pouvant modifier les concentrations plasmatiques du vénétoclax

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de 400 mg une fois par jour de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP, pendant 7 jours chez 11 patients atteints de LNH préalablement traités a augmenté la C_{max} de 130% et l' ASC_{∞} de 540% du vénétoclax.

L'administration concomitante de 50 mg une fois par jour de ritonavir, un inhibiteur puissant du CYP3A et de la P-gp, pendant 14 jours chez 6 volontaires sains a augmenté la C_{max} de 140% et l' ASC de 690% du vénétoclax.

Comparativement au vénétoclax 400 mg administré en monothérapie, l'administration concomitante de 300 mg de posaconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A et du P-gp, et de 50 mg et 100 mg de vénétoclax pendant 7 jours chez 12 nouveaux patients atteints de LAM, a entraîné une augmentation de la C_{max} du vénétoclax de 61% et 86% respectivement. L' ASC_{24h} du vénétoclax était supérieure de 90% et de 144%, respectivement.

L'administration concomitante de vénétoclax avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A devrait augmenter l' ASC du vénétoclax de 480% à 680% en moyenne.

Chez les patients le nécessitant, l'administration concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, ritonavir) ou avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple ciprofloxacine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil), la dose de vénétoclax doit être administrée selon le Tableau 3.

Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter des signes de toxicité et un nouvel ajustement posologique peut s'avérer nécessaire. La dose de vénétoclax qui était administrée avant l'instauration du traitement par l'inhibiteur du CYP3A doit être reprise 2 à 3 jours après l'arrêt de l'inhibiteur (voir rubrique 4.2).

La consommation de produits à base de pamplemousse, d'oranges amères et de carambole doit être évitée pendant le traitement par le vénétoclax car ils contiennent des inhibiteurs du CYP3A.

Inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP

Le vénétoclax est un substrat de la P-gp et de la BCRP. L'administration concomitante d'une dose unique de 600 mg de rifampicine, un inhibiteur de la P-gp, chez 11 volontaires sains a augmenté de 106 % la C_{max} et de 78 % l' ASC_{∞} du vénétoclax. L'utilisation concomitante du vénétoclax avec des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP en début de traitement et pendant la phase de titration de dose doit être évitée ; si l'administration d'un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP est nécessaire, les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes de toxicité (voir rubrique 4.4).

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 600 mg de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, pendant 13 jours chez 10 volontaires sains a diminué la C_{max} de 42 % et l' ASC_{∞} de 71 % du vénétoclax. L'administration concomitante de vénétoclax avec des inducteurs puissants du CYP3A (par exemple carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) ou modérés (par exemple bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée. Des traitements alternatifs ayant un effet inducteur moindre sur le CYP3A doivent être envisagés. L'utilisation de préparations à base de millepertuis est contre-indiquée au cours du traitement par vénétoclax, en raison d'une réduction potentielle de l'efficacité (voir rubrique 4.3).

Azithromycine

Dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses chez 12 volontaires sains, l'administration concomitante de 500 mg d'azithromycine le premier jour, suivis de 250 mg d'azithromycine une fois par jour pendant 4 jours a diminué de 25 % la C_{max} et de 35 % l' ASC_{∞} du vénétoclax. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'utilisation de courte durée d'azithromycine dans le cadre d'une administration concomitante avec du vénétoclax.

Agents diminuant l'acidité gastrique

Selon une analyse pharmacocinétique de population, les agents diminuant l'acidité gastrique (par exemple inhibiteurs de la pompe à protons, antihistaminiques H_2 , antiacides) n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du vénétoclax.

Chélateurs des acides biliaires

L'administration concomitante de chélateurs des acides biliaires avec vénétoclax n'est pas recommandée car elle pourrait réduire l'absorption du vénétoclax. Si un chélateur des acides biliaires est administré en même temps que le vénétoclax, le RCP du chélateur des acides biliaires doit être respecté afin de réduire le risque d'interaction et le vénétoclax doit être administré au moins 4 à 6 heures après le chélateur.

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiés par le vénétoclax

Warfarine

Dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses chez trois volontaires sains, l'administration d'une dose unique de 400 mg de vénétoclax avec 5 mg de warfarine a entraîné une augmentation de 18 % à 28 % de la C_{max} et de l' ASC_{∞} de la R-warfarine et de la S-warfarine. Le vénétoclax n'ayant pas été administré à l'état d'équilibre, il est recommandé de surveiller étroitement le rapport international normalisé (INR) chez les patients traités par la warfarine.

Substrats de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1

Le vénétoclax est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1 (protéine de transport de l'anion organique) *in vitro*. Dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses, l'administration d'une dose unique de 100 mg de vénétoclax avec 0,5 mg de digoxine, un substrat de la P-gp, a entraîné une augmentation de 35 % de la C_{max} de la digoxine et une augmentation de 9 % de l' ASC_{∞} de la digoxine. L'administration concomitante de substrats de la P-gp ou de la BCRP à marge thérapeutique étroite (par exemple, digoxine, dabigatran, évérolimus, sirolimus) avec le vénétoclax est déconseillée.

Si l'utilisation d'un substrat de la P-gp ou de la BCRP à marge thérapeutique étroite est nécessaire, celui-ci doit être utilisé avec prudence. S'il s'agit d'un substrat oral de la P-gp ou de la BCRP sensible à l'inhibition dans le tractus gastro-intestinal (par exemple, dabigatran etexilate), son administration doit

être séparée le plus possible de l'administration du vénétoclax afin de minimiser une interaction potentielle.

En cas d'utilisation concomitante d'une statine (substrat de l'OATP) avec le vénétoclax, une surveillance étroite de la toxicité liée aux statines est recommandée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes doivent éviter le démarrage d'une grossesse pendant le traitement par Venclyxto et pendant au moins 30 jours après la fin du traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par vénétoclax et pendant 30 jours après la fin du traitement. On ne sait pas actuellement si le vénétoclax peut ou non diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; par conséquent, les femmes utilisant une contraception hormonale doivent recourir en complément à une méthode de contraception mécanique.

Grossesse

Sur la base des études de toxicité embryonnaire et fœtale chez l'animal (voir rubrique 5.3), le vénétoclax peut provoquer une toxicité fœtale en cas d'administration à des femmes enceintes.

Il n'existe pas de données adéquates et bien contrôlées concernant l'utilisation du vénétoclax chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation du vénétoclax est déconseillée au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace.

Allaitement

On ne sait pas si le vénétoclax ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Venclyxto.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du vénétoclax sur la fertilité humaine. En raison de la toxicité testiculaire observée chez le chien à des expositions cliniquement pertinentes, le traitement par vénétoclax pourrait altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3). Un avis spécialisé sur la possibilité de conservation du sperme doit être proposé à certains patients avant le début du traitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Venclyxto n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue a été rapportée chez certains patients traités par vénétoclax ; cet effet doit être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil global de tolérance de Venclyxto est basé sur les données d'un essai clinique de 283 patients atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée traités par le vénétoclax en association avec l'azacitidine (VIALE-A phase 3 randomisée).

Dans l'étude VIALE-A, la durée médiane d'exposition chez les patients prenant Venclyxto en association avec l'azacitidine (283 patients) était de 7,6 mois (intervalle : <0,1 à 30,7 mois) et de 4,3 mois (intervalle : 0,1 à 24 mois) chez les patients ayant reçu le placebo en association avec l'azacitidine (144 patients).

Le nombre médian de cycles d'azacitidine était de 7,0 (intervalle : 1,0 à 30,0) dans le bras vénétoclax en association avec l'azacitidine et de 4,5 (intervalle : 1,0 à 26,0) dans le bras placebo avec l'azacitidine.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$), tous grades confondus, chez les patients ayant reçu du vénétoclax en association avec l'azacitidine étaient : thrombocytopénie, neutropénie, neutropénie fébrile, nausées, diarrhée, vomissements, anémie, fatigue, pneumonie, hypokaliémie et diminution de l'appétit.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients ayant reçu du vénétoclax en association avec l'azacitidine étaient : neutropénie fébrile, pneumonie, septicémie et hémorragie.

Dans l'étude VIALE-A, les taux de mortalité à 30 jours et à 60 jours observés avec Venclyxto en association avec l'azacitidine étaient de 7% (21/283) et de 15 % (43/283), respectivement.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables avec Venclyxto en association avec l'obinutuzumab ; ou le rituximab ; ou un agent hypométhylant ; ou la cytarabine à faible dose, ou en monothérapie, sont rapportés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez les patients atteints de LAM traités par vénétoclax en association avec l'azacitidine

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Tous grades	Grade ≥ 3
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombocytopénie ^a Neutropénie ^b Neutropénie fébrile Anémie ^c	Thrombocytopénie ^a Neutropénie ^b Neutropénie fébrile Anémie ^c
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées Diarrhée Vomissements Stomatite Douleur abdominale	
	Fréquent		Nausées Diarrhée Vomissements
	Peu fréquent		Stomatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue Asthénie	
	Fréquent		Fatigue Asthénie
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Cholécystite ^d	Cholécystite ^d
Infections et infestations	Très fréquent	Septicémie ^e Pneumonie ^f	Septicémie ^e Pneumonie ^f
	Fréquent	Infection urinaire	Infection urinaire
Investigations	Très fréquent	Perte de poids	
	Fréquent	Bilirubinémie augmentée	Perte de poids Bilirubinémie augmentée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypokaliémie Diminution de l'appétit	Hypokaliémie
	Fréquent	Syndrome de lyse tumorale	Diminution de l'appétit
	Peu fréquent		Syndrome de lyse tumorale

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie	
	Peu fréquent		Arthralgie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Etourdissements/syncope ^g Maux de tête	
	Fréquent		Etourdissements/syncope ^g
	Peu fréquent		Maux de tête
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée	
	Fréquent		Dyspnée
Affections vasculaires	Très fréquent	Hémorragie ^h	Hémorragie ^h
	Fréquent	Hypotension	Hypotension
<p>a. Comprend la thrombocytopénie et la diminution du nombre de plaquettes.</p> <p>b. Comprend la neutropénie et la diminution de la numération des neutrophiles.</p> <p>c. Comprend l'anémie et la diminution de l'hémoglobine.</p> <p>d. Comprend les cholécystites, les cholécystites aiguës, les cholécystites chroniques et la cholélithiase</p> <p>e. Comprend la septicémie, la septicémie à Escherichia, le choc septique, la bactériémie, la septicémie à Staphylocoque, la septicémie à Klebsiella, la septicémie à Pseudomonas, l'urosepsie, la septicémie bactérienne, la septicémie à Candida, la septicémie à Clostridium, la septicémie à Entérocoques, la septicémie fongique, la septicémie neutropénique et la septicémie à Streptocoques.</p> <p>f. Comprend plusieurs termes</p> <p>g. Comprend les vertiges, les étourdissements, la syncope et la présyncope.</p> <p>h. Comprend plusieurs termes ; épistaxis, pétéchies et hématomes apparus chez ≥5% des patients.</p>			

Arrêt du traitement et réductions de dose en raison d'effets indésirables

Venclyxto en association avec l'azacitidine

Dans l'étude VIALE-A, des arrêts du vénétoclax en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 24 % des patients traités par le vénétoclax en association avec l'azacitidine. Des réductions posologiques de vénétoclax en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 2 % des patients. Des interruptions du vénétoclax en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 72% des patients. Parmi les patients ayant obtenu une clairance médullaire de leur leucémie, 53% ont expérimenté des interruptions de dose pour un ANC <500/ μ L. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption de dose (>10 %) de vénétoclax étaient : neutropénie fébrile, neutropénie, pneumonie et thrombocytopénie.

Description de certains effets indésirables

Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale est un risque identifié important à l'initiation du traitement par vénétoclax.

Dans l'étude randomisée de phase 3 (VIALE-A) avec le vénétoclax en association avec l'azacitidine, l'incidence de SLT était de 1,1 % (3/283, 1 SLT clinique). L'étude imposait une réduction du nombre de leucocytes <25 x 10⁹/L avant l'initiation du vénétoclax et un schéma de titration de dose en plus des mesures de prophylaxie et de surveillance standard (voir rubrique 4.2). Tous les cas de SLT se sont produits pendant la phase de titration de dose.

Neutropénie et infections

La neutropénie est un risque identifié du traitement par Venclyxto. Dans l'étude VIALE-A, une neutropénie de grade ≥ 3 a été rapportée chez 45 % des patients. Les cas suivants ont également été rapportés dans le bras vénétoclax + azacitidine par rapport au bras placebo + azacitidine, respectivement : neutropénie fébrile : 42 % versus 19 % ; infections de grade ≥ 3 : 64 % versus 51 %, infections graves 57 % versus 44 % et infections mortelles 9% versus 8%.

Hémorragies

Dans l'étude VIALE-A, des hémorragies (tous grades confondus) ont été rapportées chez 38% des patients dans le bras vénétoclax + azacitidine versus 37% dans le bras placebo + azacitidine. Les hémorragies les plus fréquentes ($\geq 5\%$) étaient l'épistaxis, les pétéchies et l'hématome dans le bras vénétoclax + azacitidine et l'épistaxis, la contusion, les pétéchies et l'hématome dans le bras placebo + azacitidine. Les cas suivants ont été rapportés dans le bras vénétoclax + azacitidine par rapport au bras placebo + azacitidine, respectivement : hémorragies de grade ≥ 3 10 % versus 6 %, hémorragies graves 9 % versus 6 % et hémorragies mortelles 3 % versus 3 %.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique au vénétoclax. Les patients présentant un surdosage doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place. Au cours de la phase de titration de dose, l'administration du traitement doit être interrompue et les patients doivent faire l'objet d'un suivi attentif pour détecter tout signe ou symptôme de SLT (fièvre, frissons, nausées, vomissements, confusion, essoufflement, convulsions, arythmie cardiaque, urines foncées ou troubles, fatigue inhabituelle, douleurs musculaires ou articulaires, douleur ou distension abdominale) ou d'autres toxicités (voir rubrique 4.2). Compte tenu du large volume de distribution du vénétoclax et de son fort taux de liaison aux protéines plasmatiques, la dialyse est peu susceptible de permettre une élimination significative du vénétoclax.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX52

Mécanisme d'action

Le vénétoclax est un puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*). Une surexpression de BCL-2 a été mise en évidence dans les cellules leucémiques (LLC) où elle agit en tant que médiateur de la survie tumorale et a été associée à la résistance à la chimiothérapie. Le vénétoclax se lie directement au sillon de liaison du domaine BH3 de BCL-2, en déplaçant les protéines pro-apoptotiques contenant le motif BH3 telles que BIM, pour initier la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (MOMP, *mitochondrial outer membrane permeabilization*), l'activation des caspases et l'apoptose. Dans les études précliniques, vénétoclax a exercé une activité cytotoxique sur les cellules tumorales surexprimant BCL-2.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

L'effet du vénétoclax à des doses multiples allant jusqu'à 1200 mg une fois par jour sur l'intervalle QTc a été évalué au cours d'une étude à bras unique en ouvert menée chez 176 patients. Le vénétoclax n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc et aucune relation n'a été établie entre l'exposition au vénétoclax et une modification de l'intervalle QTc.

Efficacité et sécurité cliniques

Vénétoclax en association avec l'azacitidine pour le traitement des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée – étude M15-656 (VIALE-A)

L'étude VIALE-A était une étude de phase III randomisée (2 :1), en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, qui a évalué l'efficacité et la tolérance du vénétoclax en association avec l'azacitidine chez des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée qui étaient inéligibles à une chimiothérapie intensive.

Les patients de l'étude VIALE-A ont suivi le schéma de titration de dose quotidienne de 3 jours jusqu'à une dose finale de 400 mg une fois par jour au cours du premier cycle de traitement (voir rubrique 4.2) et reçu le vénétoclax 400 mg par voie orale une fois par jour de J1 à J28 plus l'azacitidine à 75 mg/m² par voie intraveineuse ou sous-cutanée de J1 à J7 lors de chaque cycle de 28 jours à partir du Cycle 1 Jour 1. Pendant la titration, les patients ont reçu une prophylaxie du SLT et ont été hospitalisés pour surveillance. Lorsque l'évaluation médullaire confirmait une rémission, définie comme moins de 5 % de blastes leucémiques et avec cytopénie à la suite du Cycle 1 du traitement, le vénétoclax ou le placebo était interrompu jusqu'à 14 jours ou jusqu'à l'obtention d'un NAN \geq 500/ μ L et d'un nombre de plaquettes \geq 50 \times 10³/ μ L. L'azacitidine était reprise le même jour que le vénétoclax ou le placebo à la suite de l'interruption (voir rubrique 4.2). Une réduction de la dose d'azacitidine était utilisée dans l'essai clinique pour la prise en charge des toxicités hématologiques (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit pour l'azacitidine). Les patients continuaient à recevoir les cycles de traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Au total, 431 patients ont été randomisés : 286 dans le bras vénétoclax + azacitidine et 145 dans le bras placebo + azacitidine. Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient similaires entre les bras vénétoclax + azacitidine et placebo + azacitidine. Dans l'ensemble, l'âge médian était de 76 ans (intervalle : 49 à 91 ans), 76 % étaient caucasiens, 60 % étaient de sexe masculin et l'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 ou 1 chez 55 % des patients, de 2 chez 40 % des patients et de 3 chez 5 % des patients. 75 % des patients étaient atteints d'une LAM *de novo* et 25 % d'une LAM secondaire. À l'inclusion, 29 % des patients avaient un taux de blastes médullaires < 30 %, 22 % des patients avaient un taux de blastes médullaires compris entre \geq 30 % et < 50 % et 49 % avaient un taux de blastes médullaires \geq 50 %. Un risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable était présent chez respectivement 63 % et 37 % des patients. Les mutations suivantes ont été identifiées : mutations *TP53* chez 21 % des patients (52/249), mutation *IDH1* ou *IDH2* chez 24 % (89/372), 9 % (34/372) avec *IDH1* ; 16 % (58/372) avec *IDH2*, 16 % (51/314) avec *FLT3* et 18 % (44/249) avec *NPM1*.

Les deux critères principaux d'évaluation de l'efficacité de l'étude étaient la survie globale (SG), mesurée depuis la date de la randomisation jusqu'au décès toutes causes, et le taux de rémission complète composite (rémission complète + rémission complète avec récupération hématologique incomplète [RC + RCi]). Le suivi médian global au moment de l'analyse était de 20,5 mois (intervalle : < 0,1 à 30,7 mois).

L'association vénétoclax + azacitidine a démontré une réduction de 34 % du risque de décès *versus* l'association placebo + azacitidine ($p < 0,001$). Les résultats sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Survie globale au moment de la seconde analyse intermédiaire (date de recueil des données fixée au 4 janvier 2020) et taux de rémission complète composite au moment de la première analyse intermédiaire (date de recueil des données fixée au 1^{er} octobre 2018) chez les patients atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée dans l'étude VIALE-A

Critère d'évaluation	Vénétoclax + azacitidine	Placebo + azacitidine
Survie globale	(N = 286)	(N = 145)

Nombre d'événements, n (%)	161 (56)	109 (75)
Survie médiane ^a , mois (IC à 95 %)	14,7 (11,9 ; 18,7)	9,6 (7,4 ; 12,7)
<i>Hazard ratio</i> ^b (IC à 95 %)	0,66 (0,52 ; 0,85)	
Valeur de <i>p</i> ^b	< 0,001	
Taux de RC + RCi ^c	(N = 147)	(N = 79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
IC à 95 %	(57 ; 73)	(16 ; 36)
Valeur de <i>p</i> ^d	< 0,001	

IC = intervalle de confiance ; la RC = (rémission complète) a été définie comme un nombre absolu de neutrophiles > 1 000/microlitre, un nombre de plaquettes > 100 000/microlitre, une indépendance transfusionnelle en globules rouges et une moelle osseuse avec < 5 % de blastes. Absence de blastes circulants et de blastes avec corps d'Auer ; absence de localisation extramédullaire ; RCi = rémission complète avec récupération hématologique incomplète.

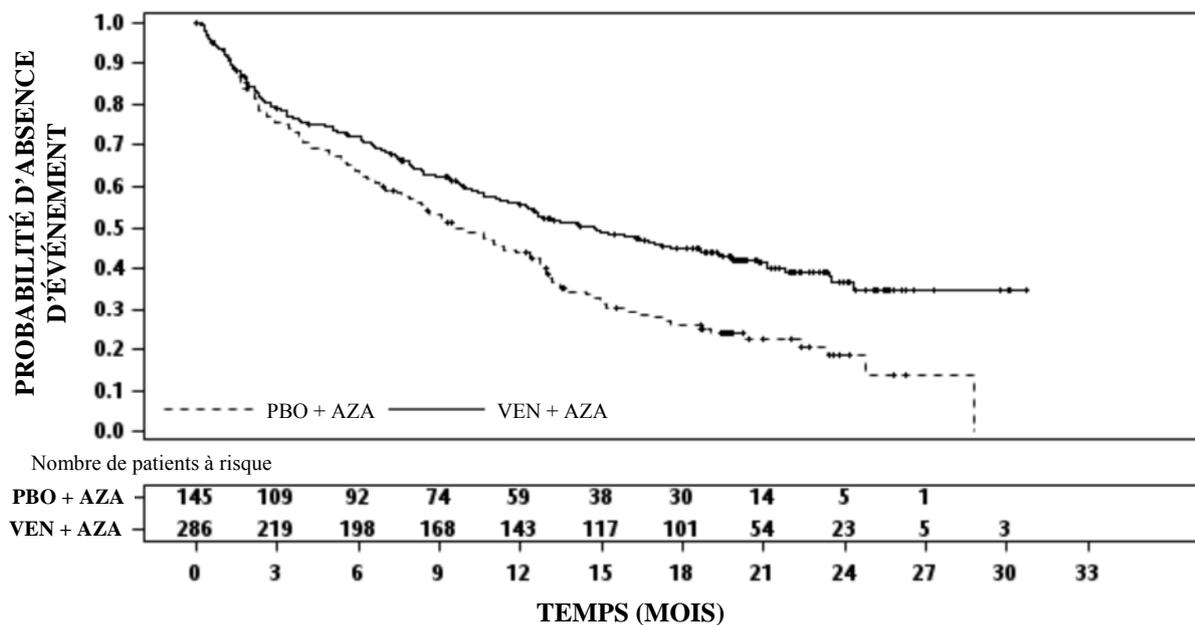
^a Estimation de Kaplan-Meier.

^b L'estimation du *hazard ratio* (vénétoclax + azacitidine *versus* placebo + azacitidine) est basée sur un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié en fonction du risque cytogénétique (risque intermédiaire, risque défavorable) et de l'âge (18- < 75, ≥ 75) comme attribué lors de la randomisation ; valeur de *p* basée sur un test du *log-rank* stratifié en fonction des mêmes facteurs.

^c Le taux de RC + RCi est issu d'une analyse intermédiaire planifiée des 226 premiers patients randomisés ayant un suivi de 6 mois lors de la première analyse intermédiaire (date de recueil des données fixée au 1^{er} octobre 2018).

^d La valeur de *p* est obtenue par un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction de l'âge (18- < 75, ≥ 75) et du risque cytogénétique (risque intermédiaire, risque défavorable).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude VIALE-A



Les principaux critères secondaires d'évaluation de l'efficacité sont présentés dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Critères supplémentaires d'évaluation de l'efficacité dans l'étude VIALE-A

Critère d'évaluation	Vénétoclax + azacitidine N = 286	Placebo + azacitidine N = 145
----------------------	-------------------------------------	----------------------------------

Taux de RC n (%) IC à 95 % Valeur de p^a DR médiane ^b , mois IC à 95 %	105 (37) (31 ; 43) < 0,001 17,5 (15,3 ; -)	26 (18) (12 ; 25) 13,3 (8,5 ; 17,6)
Taux de RC + RCi n (%) IC à 95 % DR médiane ^b , mois IC à 95 %	190 (66) (61 ; 72) 17,5 (13,6 ; -)	41(28) (21 ; 36) 13,4 (5,8 ; 15,5)
Taux de RC + RCi à l'instauration du Cycle 2, n (%) (IC à 95 %) Valeur de p^a	124 (43) (38 ; 49) < 0,001	11 (8) (4 ; 13)
Taux de RC + RCi dans le sous-groupe <i>FLT3</i> n/N (%) (IC à 95 %) Valeur de p d'après le test exact de Fisher	21/29 (72) (53 ; 87) 0,021	8/22 (36) (17 ; 59)
Taux de RC + RCi dans le sous-groupe <i>IDH1/2</i> n/N (%) (IC à 95 %) Valeur de p d'après le test exact de Fisher	46/61(75) (63 ; 86) < 0,001	3/28 (11) (2 ; 28)
SG dans le sous-groupe <i>IDH1/IDH2</i> Nombre d'événements, n/N (%) SG médiane ^e , mois (IC à 95 %) <i>Hazard ratio</i> ^g (IC à 95 %) Valeur de p^a	29/61 (48) Non atteint (12,2 ; Non atteint) 0,34 (0,20 ; 0,60) < 0,0001	24/28 (86) 6,2 (2,3 ; 12,7)
Taux d'indépendance transfusionnelle, plaquettes n (%) (IC à 95 %) Valeur de p^a	196 (69) (63 ; 74) < 0,001	72 (50) (41 ; 58)
Taux d'indépendance transfusionnelle, globules rouges n (%) (IC à 95 %) Valeur de p^a	171(60) (54 ; 66) <0,001	51 (35) (27 ; 44)
RC + RCi, taux de MRD ^d (%) (IC à 95 %) Valeur de p^a	67 (23) (19 ; 29) < 0,001	11 (8) (4 ; 13)
Survie sans événement Nombre d'événements, n (%) SSE médiane ^e , mois (IC à 95 %) <i>Hazard ratio</i> (IC à 95 %) ^c Valeur de p^c	191 (67) 9,8 (8,4, 11,8) 0,63 (0,50 ; 0,80) < 0,001	122 (84) 7,0 (5,6 ; 9,5)
<p>IC = intervalle de confiance ; RC = rémission complète ; RCi = rémission complète avec récupération hématologique incomplète ; DR = durée de la réponse ; FLT = FMS-like tyrosine kinase ; IDH = isocitrate déshydrogénase ; MRD = maladie résiduelle minimale/mesurable (<i>minimal/measurable residual disease</i>) ; n = nombre de réponses ou nombre d'événements. La RC (rémission complète) a été définie comme un nombre absolu de neutrophiles > 1 000/microlitre, un nombre de plaquettes > 100 000/microlitre, une indépendance transfusionnelle en globules rouges et une moelle osseuse avec < 5 % de blastes. Absence de blastes circulants et de blastes avec corps d'Auer ; absence de localisation extramédullaire.</p>		

L'indépendance transfusionnelle a été définie comme une période d'au moins 56 jours consécutifs (≥ 56 jours) sans transfusion après la première dose du médicament à l'étude et pendant ou avant la dernière dose du médicament à l'étude + 30 jours ou avant la rechute ou la progression de la maladie ou avant l'instauration d'un traitement ultérieur suite à l'étude, selon la première de ces éventualités.

^a La valeur de p est obtenue par un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction de l'âge (18- < 75, ≥ 75) et du risque cytogénétique (risque intermédiaire, risque défavorable).

^b La DR (durée de la réponse) a été définie comme le temps entre la première réponse de RC pour la DR de RC, entre la première réponse de RC ou de RCi pour la DR de RC + RCi ou entre la première réponse de RC ou de RCh pour la DR de RC + RCh jusqu'à la date de confirmation de première rechute morphologique, d'une confirmation d'une progression de la maladie ou de décès dû à une progression de la maladie, selon la première de ces éventualités. La DR médiane est obtenue à partir d'une estimation de Kaplan-Meier.

^c L'estimation du *hazard ratio* (vénétoclax + azacitidine *versus* placebo + azacitidine) est basée sur un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié en fonction de l'âge (18- < 75, ≥ 75) et du risque cytogénétique (risque intermédiaire, risque défavorable) attribué lors de la randomisation ; valeur de p basée sur un test du *log-rank* stratifié en fonction des mêmes facteurs.

^d Le taux de MRD chez les RC + RCi est défini comme le % de patients obtenant une RC ou une RCi et démontrant une réponse caractérisée par une MRD $< 10^{-3}$ blastes médullaires, déterminée par une méthode centrale standardisée de cytométrie en flux multicouleurs.

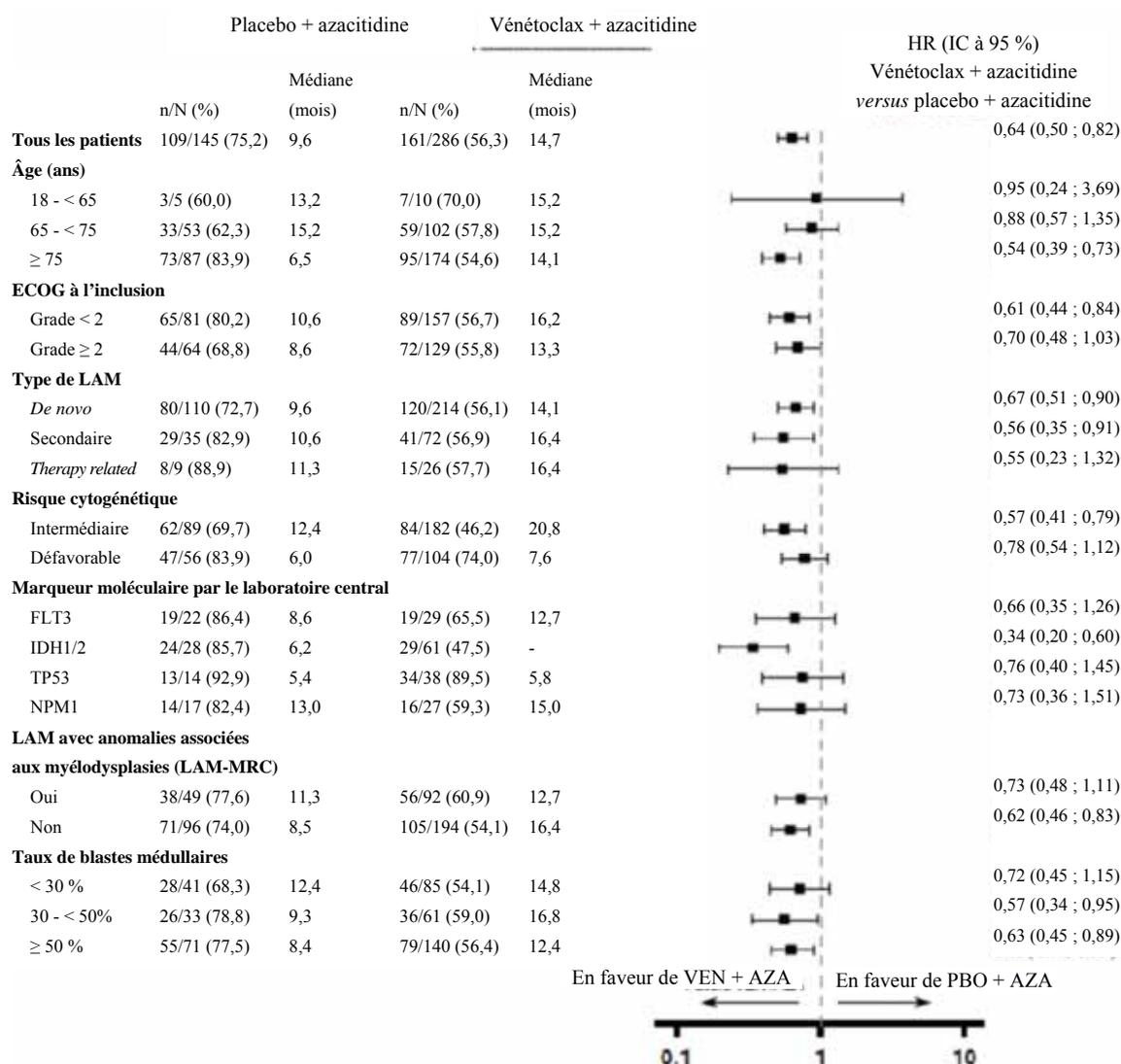
^e Estimation de Kaplan-Meier.

^g Estimation du *hazard ratio* (vénétoclax + azacitidine *versus* placebo + azacitidine) sur la base d'un modèle des risques proportionnels de Cox non stratifié. Valeur de p obtenue par un test du *log-rank* non stratifié.

Parmi les patients qui étaient dépendants des transfusions de globules rouges à l'inclusion et qui ont été traités par vénétoclax + azacitidine, 49 % (71/144) sont devenus indépendants des transfusions. Parmi les patients qui étaient dépendants des transfusions de plaquettes à l'inclusion et qui ont été traités par vénétoclax + azacitidine, 50 % (34/68) sont devenus indépendants des transfusions.

Le délai médian d'obtention d'une première réponse de RC ou de RCi a été de 1,3 mois (intervalle : 0,6 à 9,9 mois) avec le traitement par vénétoclax + azacitidine. Le délai médian d'obtention de la meilleure réponse de RC ou de RCi a été de 2,3 mois (intervalle : 0,6 à 24,5 mois).

Figure 2 : Graphique en forêt de la survie globale dans les sous-groupes de l'étude VIALE-A



La fatigue rapportée par les patients a été évaluée au moyen du formulaire *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System [PROMIS] Cancer Fatigue Short Form [SF 7a]* et la qualité de vie liée à la santé (*health-related quality of life, HRQoL*) a été évaluée au moyen du score d'état de santé général/qualité de vie (*global health status/quality of life, GHS/QoL*) via le questionnaire EORTC QLQ-C30. Les patients recevant le vénétoclax + azacitidine n'ont pas montré de différences cliniquement pertinentes de la variation moyenne du score PROMIS Cancer Fatigue SF 7a *versus* les patients traités par placebo + azacitidine (-3,036 *versus* -0,796, -2,263 *versus* -1,976, -3,377 *versus* -0,990, -2,209 *versus* -1,745 et -1,644 *versus* -1,453 aux Cycles respectivement 5, 7, 9, 11 et 13). Le délai de détérioration du score GHS/QoL basé sur la détérioration d'un seuil de changement significatif (*meaningful change threshold, MCT*) de 10 points au moins a été évalué. Les patients traités par vénétoclax + azacitidine ont obtenu un délai de détérioration du score GHS/QoL plus long (16,5 mois ; IC à 95 % : 9,76 ; non estimé) *versus* les patients traités par placebo + azacitidine (9,3 mois ; IC à 95 % : 4,67 ; 16,60 ; valeur de $p = 0,066$). Les patients recevant le vénétoclax + azacitidine n'ont pas présenté de fatigue supplémentaire significative ou de diminution de l'HRQoL *versus* les patients recevant le placebo + azacitidine.

Patients âgés

Sur les 286 patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée dans l'étude VIALE-A (bras vénétoclax + azacitidine), 97 % étaient âgés de 65 ans et plus et 61% étaient âgés de 75 ans et plus.

Il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes du profil de tolérance ou d'efficacité entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes dans les études en association et en monothérapie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administrations orales répétées, la concentration plasmatique maximale de vénétoclax est atteinte 5 à 8 heures post-dose. L'ASC à l'état d'équilibre du vénétoclax augmente proportionnellement dans l'éventail de doses de 150 à 800 mg. Après administration avec un repas hypolipidique, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre (\pm écart-type) du vénétoclax est de $2,1 \pm 1,1$ $\mu\text{g/mL}$ et l'ASC₂₄ de $32,8 \pm 16,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ avec la dose de 400 mg une fois par jour.

Effet des aliments

L'exposition au vénétoclax est augmentée d'environ 3,4 fois après administration avec un repas hypolipidique, et de 5,1 à 5,3 fois après administration avec un repas hyperlipidique par rapport à l'administration à jeun. Il est recommandé de prendre le vénétoclax au cours d'un repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le vénétoclax est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines, la fraction libre dans le plasma étant inférieure à 0,01 % dans l'intervalle de concentrations de 1 à 30 μM (0,87 à 26 $\mu\text{g/mL}$). Le rapport moyen entre les concentrations sanguines/plasmatiques est de 0,57. Selon une analyse de population, le volume apparent de distribution (VD_{ss}/F) estimé du vénétoclax est de 256 à 321 litres.

Biotransformation

Des études *in vitro* ont montré que le vénétoclax est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. M27 a été identifié comme le principal métabolite dans le plasma, avec une activité inhibitrice contre BCL-2 au moins 58 fois plus faible que celle du vénétoclax *in vitro*.

Études d'interaction *in vitro*

Administration concomitante avec des substrats des CYP et des UGT

Des études *in vitro* ont indiqué que le vénétoclax n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 aux concentrations cliniquement pertinentes. Le vénétoclax est un inhibiteur faible des CYP2C8, CYP2C9 et UGT1A1 *in vitro*, mais il n'est pas attendu qu'il entraîne une inhibition cliniquement pertinente de ces enzymes. Le vénétoclax n'est pas un inhibiteur des UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7.

Administration concomitante avec des substrats/inhibiteurs des transporteurs

Le vénétoclax est un substrat et un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP et un inhibiteur faible d'OATP1B1 *in vitro* (voir Rubrique 4.5). Il n'est pas attendu d'effet inhibiteur du vénétoclax sur OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K aux concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

Selon une analyse de population, la demi-vie d'élimination terminale estimée du vénétoclax est d'environ 26 heures. Le vénétoclax présente une accumulation faible, avec un coefficient d'accumulation de 1,30-1,44. Après administration orale d'une dose unique de 200 mg de vénétoclax radio-marqué au [¹⁴C] chez des sujets sains, plus de 99,9 % de la dose ont été excrétés dans les fèces et moins de 0,1 % de la dose a été éliminé dans les urines en 9 jours. Le vénétoclax sous forme inchangée représentait 20,8 % de la dose radioactive administrée excrétée dans les fèces. La pharmacocinétique du vénétoclax ne change pas au cours du temps.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale

Selon une analyse pharmacocinétique de population qui incluait 321 sujets présentant une insuffisance rénale légère (ClCr \geq 60 et $<$ 90 mL/min), 219 sujets présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr \geq 30 et $<$ 60 mL/min), 6 sujets présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr \geq 15 et $<$ 30 mL/min) et 224 sujets ayant une fonction rénale normale (ClCr \geq 90 mL/min), les expositions au vénétoclax sont comparables chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et chez les sujets ayant une fonction rénale normale. La pharmacocinétique du vénétoclax n'a pas été étudiée chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère (ClCr $<$ 15 mL/min) ni chez les patients sous dialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Selon une analyse pharmacocinétique de population qui incluait 74 sujets présentant une insuffisance hépatique légère, 7 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et 442 sujets ayant une fonction hépatique normale, les expositions au vénétoclax sont comparables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. L'insuffisance hépatique légère était définie comme un taux de bilirubine totale normal et un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ limite supérieure de la normale (LSN) ou un taux de bilirubine totale $>$ 1,0 à 1,5 x LSN, l'insuffisance hépatique modérée comme un taux de bilirubine totale $>$ 1,5 à 3,0 x LSN et l'insuffisance hépatique sévère comme un taux de bilirubine totale $>$ 3,0 x LSN.

Dans une étude sur l'insuffisance hépatique, la C_{max} et l'ASC de vénétoclax chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A ; n=6) ou modérée (Child-Pugh B ; n=6) étaient similaires à celles des patients présentant une fonction hépatique normale, après avoir reçu une dose unique de 50 mg de vénétoclax. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C ; n=5), la C_{max} moyenne de vénétoclax était similaire à celle des patients présentant une fonction hépatique normale mais l'ASC_{inf} était en moyenne 2,7 fois plus élevée que l'ASC_{inf} chez les patients présentant une fonction hépatique normale (valeur d'ASC allant de 0 à 5 fois plus élevée) (voir rubrique 4.2).

Effets de l'âge, du sexe et du poids

Selon des analyses pharmacocinétiques de population, l'âge, le sexe et le poids n'ont pas d'influence sur la clairance du vénétoclax.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les toxicités observées dans les études effectuées chez l'animal avec le vénétoclax étaient des réductions dose-dépendantes des lymphocytes et du volume érythrocytaire. Les deux effets ont été réversibles après l'arrêt du traitement par vénétoclax, avec une récupération des lymphocytes 18 semaines après le traitement. Les lymphocytes B et T étaient affectés, mais les diminutions les plus significatives concernaient les lymphocytes B.

Le vénétoclax a également provoqué une nécrose ciblée sur différents tissus, dont la vésicule biliaire et le pancréas exocrine, sans signes de rupture de l'intégrité tissulaire ou de dysfonctionnement de l'organe : ces anomalies étaient d'ampleur minimale à légère.

Après environ 3 mois d'administration quotidienne chez le chien, le vénétoclax a induit un blanchiment progressif de la fourrure, dû à la perte de mélanine dans le poil.

Carcinogénicité/génotoxicité

Le vénétoclax et le métabolite humain majeur M27 n'ont pas été carcinogènes dans une étude de carcinogénicité sur souris transgénique de 6 mois (Tg.rasH2) à des doses orales atteignant 400 mg/kg/jour de vénétoclax et à un niveau de dose unique de 250 mg/kg/jour de M27. Les marges

d'exposition (ASC), comparativement à l'ASC clinique à 400 mg/jour, ont été multipliées par 2 environ pour le vénétoclax et par 5,8 environ pour M27.

Le vénétoclax ne s'est pas révélé génotoxique dans un essai de mutagénicité sur cellules bactériennes, dans un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* et dans un test du micronoyau effectué *in vivo* chez la souris. Le métabolite M27 n'a pas montré de génotoxicité dans les tests de mutagénicité sur cellules bactériennes et d'aberrations chromosomiques.

Toxicité sur la reproduction

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé au cours des études de la fertilité et du développement embryonnaire précoce effectuées chez la souris mâle et femelle. Une toxicité testiculaire (perte de cellules germinales) a été observée au cours des études de toxicité générale chez le chien à des expositions représentant 0,5 à 18 fois l'exposition (ASC) chez l'homme à une dose de 400 mg. La réversibilité de cette anomalie n'a pas été démontrée.

Dans des études sur le développement embryo-fœtal chez la souris, le vénétoclax a été associé à une augmentation des pertes post-implantatoires et à une diminution du poids des fœtus à des expositions représentant 1,1 fois l'exposition (ASC) chez l'homme à une dose de 400 mg. Le métabolite humain majeur M27 a été associé à une perte post-implantatoire et à des résorptions à des expositions correspondant à environ 9 fois l'exposition de l'ASC de M27 chez l'homme à une dose de 400 mg de vénétoclax. Chez le lapin, le vénétoclax a induit une toxicité maternelle, mais pas de toxicité fœtale à des expositions représentant 0,1 fois l'exposition (ASC) chez l'homme à une dose de 400 mg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Copovidone (K28)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Polysorbate 80 (E433)
Fumarate de stéaryle sodique
Hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341 (ii))

Pelliculage

Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Venclyxto comprimé pelliculé est présenté dans des plaquettes en PVC/PE/PCTFE avec pellicule en aluminium

Les comprimés pelliculés sont présentés en boîtes contenant 7 comprimés (en plaquettes de 1 comprimé).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

ABBVIE

10 RUE D'ARCUEIL
94528 RUNGIS CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- CIP 34009 589 016 9 0 : Plaquette en PVC/PE/PCTFE de 1 comprimé de 50 mg avec pellicule en aluminium. Boite de 7 comprimés.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.