

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Венклекста, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Венклекста, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Венклекста, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: венетоклакс.

Венклекста, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг венетоклакса.

Венклекста, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг венетоклакса.

Венклекста, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг венетоклакса.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Венклекста, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с гравировкой «V» на одной стороне и «10» на другой стороне.

Венклекста, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета, с гравировкой «V» на одной стороне и «50» на другой стороне.

Венклекста, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с гравировкой «V» на одной стороне и «100» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) / Лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ)

- Препарат Венклекста в комбинации с обинутузумабом показан для лечения взрослых пациентов с ранее не леченными ХЛЛ/ЛМЛ.

- Препарат Венклекста в комбинации с ритуксимабом показан для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ по крайней мере с одной предшествующей линией терапии.
- Препарат Венклекста показан к применению в качестве монотерапии для лечения ХЛЛ/ЛМЛ с 17p-делецией или TP53-мутацией у взрослых пациентов, которым лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора не подходит или не показало ожидаемого результата.
- Препарат Венклекста показан к применению в качестве монотерапии для лечения ХЛЛ/ЛМЛ без 17p-делеции или TP53-мутации у взрослых пациентов, не ответивших на химиоиммунотерапию и лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Препарат Венклекста в комбинации с азациитидином, децитабином или низкими дозами цитарабина показан для лечения пациентов, у которых впервые диагностирован ОМЛ и которым не показана интенсивная индукционная химиотерапия в связи с наличием сопутствующих заболеваний или в связи с пожилым возрастом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение венетоклаксом должно быть начато и проводиться под контролем врача с опытом применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Режим дозирования

ХЛЛ/ЛМЛ

Повышение дозы

Начальная доза составляет 20 мг препарата Венклекста 1 раз в сутки в течение 7 дней.

В течение 5 недель дозу постепенно увеличивают до рекомендованной суточной дозы 400 мг согласно схеме, приведенной в Таблице 1.

Таблица 1. Схема повышения дозы для пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ

Неделя	Суточная доза препарата Венклекста
1	20 мг
2	50 мг
3	100 мг
4	200 мг
5	400 мг

5-недельная схема повышения дозы разработана для постепенного уменьшения опухолевой нагрузки (объема опухоли) и снижения риска синдрома лизиса опухоли (СЛО).

Препарат Венклекста в комбинации с обинутузумабом

Препарат Венклекста следует назначать в общей сложности на 12 циклов (28 дней каждый): 6 циклов в комбинации с обинутузумабом, а затем 6 циклов в качестве монотерапии.

Цикл терапии	День	Доза препарата обинутузумаб	Доза препарата Венклекста
Цикл 1	1 день	100 мг	
	2 день или 1 день продолжение	900 мг	
	8 день	1000 мг	
	15 день	1000 мг	
	22 день		
Цикл 2	1 день	1000 мг	Начать прием препарата Венклекста в течение 5 недель согласно схеме повышения дозы (Таблица 1) и продолжать до 28 дня 2 цикла
	28 день		
Цикл 3–6	1 день	1000 мг	400 мг 1 раз в день с 1-го дня приема обинутузумаба 3-го цикла до последнего дня 12-го цикла
Цикл 6–12			

Доза препарата Венклекста после повышения дозы в сочетании с ритуксимабом

Рекомендуемая доза венетоклакса в сочетании с ритуксимабом составляет 400 мг 1 раз в сутки.

Применение ритуксимаба необходимо начинать после завершения фазы повышения дозы и получения рекомендуемой суточной дозы венетоклакса 400 мг в течение 7 дней.

Ритуксимаб применяется в 1-й день каждого 28-дневного цикла в течение 6 циклов, при этом доза ритуксимаба для внутривенного введения составляет 375 мг/м² для цикла 1 и 500 мг/м² для циклов 2–6.

Венетоклакс следует принимать в течение 24 месяцев, начиная с 1-го дня 1-го цикла терапии ритуксимабом.

Доза препарата Венклекста для монотерапии после повышения дозы

Рекомендуемая доза венетоклакса составляет 400 мг 1 раз в сутки. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или дальнейшей непереносимости лечения пациентом.

ОМЛ

Дозирование препарата Венклекста зависит от препарата, в комбинации с которым его назначают.

Схема терапии препаратом Венклекста, включая схему повышения суточной дозы, представлена в Таблице 2.

Таблица 2. Схема повышения дозы для пациентов с ОМЛ

День	Суточная доза препарата Венклекста
------	------------------------------------

1	100 мг	
2	200 мг	
3	400 мг	
4 и последующие	400 мг (если препарат назначен в комбинации с азацитидином или децитабином)	600 мг (если препарат назначен в комбинации с цитарабином в низких дозах)

Лечение гипометилирующими препаратами (азацитидином или децитабином) или цитарабином в низких дозах следует начинать в первый день первого цикла.

Азацитидин следует вводить в дозе 75 мг/м² подкожно с 1 по 7 день каждого 28-дневного цикла, начиная с первого дня первого цикла терапии.

Децитабин следует вводить внутривенно в дозе 20 мг/м² с 1 по 5 день каждого 28-дневного цикла, начиная с первого дня первого цикла терапии.

Цитарабин следует вводить в дозе 20 мг/м² подкожно один раз в день с 1 по 10 день каждого 28-дневного цикла, начиная с первого дня первого цикла терапии.

В случае развития гематологической токсичности следует прервать прием препарата Венклекста для лечения и восстановления показателей крови (см. пункт «*Коррекция дозы при токсических явлениях*»). Для получения дополнительной информации обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) азацитидина, децитабина, цитарабина.

Лечение препаратом Венклекста в комбинации с азацитидином, децитабином или цитарабином в низких дозах следует продолжать до развития непереносимости или прогрессирования заболевания.

Пропуск дозы

Если пациент опаздывает с приемом дозы венетоклакса не более чем на 8 часов от времени обычного приема, пропущенную дозу следует принять как можно раньше в тот же день. Если пациент опаздывает с приемом дозы венетоклакса более чем на 8 часов, следует пропустить эту дозу и на следующий день вернуться к обычной схеме лечения.

Если у пациента отмечалась рвота после приема дозы препарата Венклекста, прием дополнительной дозы препарата в тот же день не требуется. Очередную запланированную дозу необходимо принять на следующий день в обычное время.

Коррекция дозы при токсических явлениях

ХЛЛ/ЛМЛ

В случае токсических явлений может потребоваться временное прекращение терапии препаратом Венклекста и/или снижение дозы препарата. В Таблицах 3 и 4 ниже представлены рекомендации по коррекции дозы при токсических явлениях. Для пациентов, у которых прерывание терапии составило более 1 недели в течение первых 5 недель схемы повышения дозы или более 2-х недель после завершения стадии повышения дозы, следует провести повторную оценку риска СЛЮ для определения

необходимости возобновить лечение в более низкой дозе (например, все или некоторые уровни повышения дозы; см. Таблицу 4).

Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы при токсических явлениях^a у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ

Состояние	Встречаемость	Действия
СЛО		
Изменения химического состава крови или симптомы, схожие с СЛО	Любая	Пациент должен пропустить следующую суточную дозу венетоклакса. Если в течение 24–48 часов после приема последней дозы выявленные отклонения удастся устранить, лечение венетоклаксом можно возобновить в той же дозе (см. Таблицу 4).
		В случае появления изменений биохимического состава крови, на устранение которых может потребоваться более 48 часов, лечение следует возобновить в более низкой дозе (см. Таблицу 4).
		В случае появления симптомов СЛО ^b лечение следует возобновить в более низкой дозе (см. Таблицу 4).
Негематологическая токсичность		
Негематологические токсические явления 3 или 4 степени тяжести	Впервые	Приостановить терапию. После уменьшения тяжести токсических явлений до 1 степени или исходного уровня (выздоровление) терапию венетоклаксом можно возобновить в той же дозе. Коррекция дозы не требуется.
	Второй и последующие случаи	Приостановить терапию. Необходимо следовать указаниям по снижению дозы, приведенным в Таблице 4. По усмотрению врача доза может быть снижена еще больше.
Гематологическая токсичность		
Нейтропения 3 степени тяжести с инфекцией или лихорадкой, или гематологические токсичности 4 степени (за исключением лимфопении)	Впервые	Прекратить терапию. Для уменьшения риска развития нейтропении возможно введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) одновременно с препаратом Венклекста в случае клинической необходимости. После уменьшения тяжести токсических явлений до 1 степени или исходного уровня

Состояние	Встречаемость	Действия
		(выздоровление) терапию венетоклаксом можно возобновить в той же дозе.
	Второй и последующие случаи	Прекратить терапию. Возможно введение Г-КСФ одновременно с препаратом Венклекста в случае клинической необходимости. После устранения токсических явлений необходимо следовать указаниям по снижению дозы, приведенным в Таблице 4. По усмотрению врача доза может быть снижена еще больше.
Для пациентов, которым требуется уменьшение дозы до уровня ниже 100 мг на период более 2 недель, следует рассмотреть возможность прекращения терапии венетоклаксом.		
^a Нежелательные реакции были оценены в соответствии с критериями шкалы NCI CTCAE версии 4.0.		
^b Клинически СЛЮ был определен как лабораторный СЛЮ с клиническими последствиями, такими как острая почечная недостаточность, аритмия или внезапная смерть и/или судороги (см. раздел 4.8.).		

Таблица 4. Коррекция дозы при СЛЮ и других токсических явлениях

Доза при прекращении лечения (мг)	Доза при возобновлении лечения (мг ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Измененной дозы следует придерживаться в течение 1 недели перед повышением дозы.	

У пациентов, которые прерывали лечение более чем на 1 неделю в течение первых пяти недель повышения дозы или более чем на 2 недели после завершения стадии повышения дозы, следует провести повторную оценку риска СЛЮ для определения необходимости возобновить лечение в более низкой дозе (например, все или некоторые уровни повышения дозы; см. Таблицу 4).

Коррекция дозы при других видах токсичности

ОМЛ

В конце первого цикла терапии необходимо оценить наличие ремиссии. Рекомендуется проводить оценку показателей костного мозга после и во время лечения по мере необходимости и мониторировать показатели крови на предмет разрешения цитопений. Для предотвращения развития некоторых побочных реакций или для восстановления

показателей крови может потребоваться временное прекращение или отмена терапии препаратом Венклекста (см. разделы 4.4. и 4.8.).

В Таблице 5 приведены рекомендации по коррекции дозы в случае нейтропении 4 степени тяжести (абсолютное количество нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$) при наличии или без наличия лихорадки или инфекции, тромбоцитопении 4 степени тяжести (количество тромбоцитов $< 25000/\text{мкл}$) или негематологической токсичности (см. раздел 4.4.).

Таблица 5. Рекомендации по коррекции дозы при токсических явлениях^a во время лечения ОМЛ

Нежелательное явление	Появление	Модификация дозы
Гематологическая токсичность		
Нейтропения 4 степени при наличии или без наличия лихорадки или инфекции, или тромбоцитопения 4 степени тяжести	До достижения ремиссии ^b	В большинстве случаев не следует прерывать одновременный прием препарата Венклекста и азацитидина, децитабина или цитарабина в низких дозах из-за риска развития цитопении до достижения ремиссии.
	Первый случай после достижения ремиссии, продолжающийся в течение как минимум 7 дней	Необходимо отложить последующий цикл комбинированной терапии препаратом Венклекста и азацитидином, децитабином или цитарабином в низких дозах и контролировать гематологические показатели. Возможно применение гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ) в случае клинической необходимости при нейтропении. По мере устранения токсических явлений до 1 или 2 степени терапию препаратом Венклекста можно возобновить в той же дозе в комбинации с азацитидином, децитабином или цитарабином в низких дозах.
	Последующие случаи после	Необходимо отложить последующий цикл комбинированной терапии

Нежелательное явление	Появление	Модификация дозы
	достижения ремиссии, продолжающиеся в течение 7 дней и более	препаратом Венклекста и азацитидином, децитабином или цитарабином в низких дозах и контролировать гематологические показатели. Возможно применение Г-КСФ в случае клинической необходимости при нейтропении. По мере устранения токсических явлений до 1 или 2 степени терапию препаратом Венклекста можно возобновить в той же дозе в комбинации с азацитидином, децитабином или цитарабином в низких дозах, при этом сократить длительность применения препарата Венклекста на 7 дней в течение каждого последующего цикла, например, 21 день вместо 28 дней.
Негематологическая токсичность		
Негематологические токсические явления 3 или 4 степени	Любое появление	Прервать прием препарата Венклекста, если не происходит разрешения в результате поддерживающей терапии. После разрешения токсичности до 1-й степени или исходного уровня терапию препаратом Венклекста можно возобновить в аналогичной дозе.
^a Нежелательные реакции были оценены в соответствии с критериями шкалы NCI CTCAE версии 4.0. ^b Рекомендуется рассмотреть проведение оценки показателей костного мозга.		

Коррекция дозы при применении ингибиторов цитохрома P450 (CYP) 3A

Одновременное применение препарата Венклекста и мощных или умеренных ингибиторов CYP3A увеличивает экспозицию венетоклакса (максимальную плазменную концентрацию ($C_{\max}$) и площадь под кривой «плазменная концентрация – время» [AUC])

и может привести к повышению риска развития СЛО в начале лечения и в фазе повышения дозы и развитию других токсических явлений (см. раздел 4.5.).

Для пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ: противопоказано одновременное применение препарата Венклекста и мощных ингибиторов СYP3A в начале лечения и в фазе повышения дозы (см. разделы 4.3., 4.4. и 4.5.).

Для пациентов с ОМЛ: одновременное применение препарата Венклекста и мощных ингибиторов СYP3A в начале лечения и в фазе повышения дозы должно быть назначено с осторожностью.

Для всех пациентов: если пациенту показано применение ингибитора СYP3A, необходимо следовать рекомендациям по коррекции терапии, указанным в Таблице 6. У данных пациентов следует более тщательно отслеживать признаки развития токсических явлений (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Через 2–3 дня после прекращения приема ингибитора СYP3A лечение венетоклаксом можно возобновить в той же дозе, которую применяли до начала лечения ингибитором СYP3A (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Таблица 6. Рекомендации по коррекции терапии при возможном взаимодействии венетоклакса с ингибиторами СYP3A

Ингибитор / препарат ат	Фаза начала лечения и повышения дозы		Постоянная суточная доза (после фазы повышения дозы) ^a
Мощные ингибиторы CYP3A	ХЛЛ/ ЛМЛ	Противопоказано	Дозу венетоклакса следует снизить до 100 мг или менее.
	ОМЛ	День 1 – 10 мг День 2 – 20 мг День 3 – 50 мг День 4 – 100 мг или менее	
Позаконазол	ХЛЛ/ ЛМЛ	Противопоказано	Снизить дозу венетоклакса до 70 мг.
	ОМЛ	День 1 –10 мг День 2 – 20 мг День 3 – 50 мг День 4 – 70 мг	
Умеренные ингибиторы CYP3A	Дозу венетоклакса следует снизить как минимум на 50 %.		
Ингибиторы Р- гликопротеина (P-gp)			
^a Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ следует избегать одновременного применения препарата Венклекста и умеренных ингибиторов CYP3A. Необходимо рассмотреть возможность применения альтернативных вариантов лечения или снизить дозу венетоклакса, как указано в Таблице.			

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет). Не было выявлено клинически значимых различий в профиле безопасности и эффективности между старшей возрастной группой и более молодой группой пациентов при изучении применения венетоклакса в составе комбинированной терапии и при монотерапии.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней, тяжелой степени или с терминальной почечной недостаточностью, требующей диализа (см. раздел 5.2.).

У пациентов со сниженной функцией почек ($КК < 80$ мл/мин) в начале лечения и в фазе титрования дозы может потребоваться более интенсивная профилактика и мониторинг для снижения риска развития СЛО (см. раздел 4.4.). Пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени препарат Венклекста назначают только в том случае, если польза лечения перевешивает связанные с ним риски, и, принимая во внимание повышенный риск развития СЛО, у таких пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет появления признаков токсических явлений (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требуется коррекции дозы.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени рекомендуется снижение дозы препарата Венклекста на 50 % на протяжении всего курса терапии. У данных пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсических явлений.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Венклекста у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены (см. раздел 5.2.).

Способ применения

Препарат Венклекста, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, предназначен для приема внутрь. Пациентам следует объяснить, что они должны принимать препарат один раз в день примерно в одно и то же время, проглатывая таблетки целиком и запивая их водой. Таблетки следует принимать во время еды во избежание риска недостаточной эффективности терапии (см. раздел 5.2.). Не допускается разжевывать, измельчать или разламывать таблетки для облегчения проглатывания.

В фазе повышения дозы венетоклакс следует принимать утром для облегчения лабораторного мониторинга.

В период лечения венетоклаксом следует избегать употребления продуктов, содержащих грейпфрут, померанец и аверроа карамболу (звездный плод) (см. раздел 4.5.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Для пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ: одновременное применение мощных ингибиторов СУР3А в начале лечения и в фазе повышения дозы (см. разделы 4.2. и 4.5.).
- Одновременное применение препаратов, в состав которых входит экстракт зверобоя (см. разделы 4.4. и 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Совместное применение венетоклакса с субстратами Р-гр (Р-гликопротеина) или BCRP (белок резистентности рака молочной железы) с узким терапевтическим индексом.
- Совместное применение с мощными ингибиторами СУР3А (для пациентов с ОМЛ).

Особые указания

СЛО

СЛО, включая случаи со смертельным исходом и случаи почечной недостаточности, требующей диализа, наблюдались у пациентов при применении препарата Венклекста (см. раздел 4.8.).

Препарат Венклекста может вызывать быстрое уменьшение опухоли и, таким образом, может увеличивать риск возникновения СЛО во время фазы повышения дозы препарата. Изменения в балансе электролитов, которые соответствуют СЛО и требуют незамедлительного лечения, могут произойти уже через 6–8 часов после приема первой дозы препарата и при каждом следующем приеме увеличенной дозы.

Риск развития СЛО зависит от множества факторов, таких как сопутствующие заболевания (особенно сниженная функция почек), опухолевая нагрузка, спленомегалия при ХЛЛ.

Все пациенты должны быть обследованы на предмет риска развития СЛО и должны получать соответствующую профилактику СЛО, включая надлежащую гидратацию и гипоурикемические препараты. Следует проводить мониторинг биохимического анализа крови и своевременно устранять выявленные отклонения. По мере увеличения общего риска следует повысить интенсивность мер профилактики СЛО (внутривенная гидратация, частый мониторинг, госпитализация). При необходимости следует прервать прием препарата, при возобновлении лечения препаратом Венклекста — следовать рекомендациям по коррекции дозы (см. раздел 4.2.).

Одновременное применение препарата Венклекста с сильными или умеренными ингибиторами СУР3А усиливает действие венетоклакса и может увеличить риск развития СЛО в начале применения препарата и в фазе увеличения дозы препарата

Венклекста (см. разделы 4.2. и 4.3.). Также ингибиторы P-gp или BCRP могут усилить действие венетоклакса (см. раздел 4.5.).

Оценка рисков и профилактика СЛО

У пациентов, принимающих препарат Венклекста, может развиваться СЛО. Ниже описана подробная информация о том, как контролировать данное состояние.

Для снижения риска развития СЛО необходимо оценить специфические для пациента факторы риска развития СЛО, обеспечить профилактическую гидратацию и гипоурикемическую терапию до приема первой дозы препарата.

ХЛЛ/ЛМЛ

Препарат Венклекста может вызвать быстрое уменьшение опухоли, создавая тем самым риск развития СЛО в начале применения препарата и в фазе повышения дозы. Изменения в балансе электролитов, которые соответствуют СЛО и требуют срочного лечения, могут наблюдаться через 6–8 часов после приема первой дозы венетоклакса и при каждом повышении дозы.

Риск СЛО обусловлен многими факторами, в том числе сопутствующими заболеваниями, в особенности сниженной функцией почек (КК < 80 мл/мин) и опухолевой нагрузкой. Спленомегалия может повышать риск развития СЛО. Риск развития СЛО может уменьшиться при снижении опухолевой нагрузки во время терапии препаратом Венклекста.

Необходимо провести оценку опухолевой нагрузки, включая рентгенографические исследования (например, компьютерную томографию). У всех пациентов до начала лечения необходимо провести биохимический анализ крови (калий, мочевая кислота, фосфор, кальций и креатинин), скорректировать все выявленные отклонения до начала лечения.

В Таблице 7 описаны рекомендации по профилактике СЛО и мониторингу во время терапии препаратом Венклекста, основанные на определении опухолевой нагрузки по данным клинических исследований. Кроме того, следует принимать во внимание все сопутствующие заболевания пациентов для соответствующей профилактики и мониторинга как амбулаторно, так и в стационаре.

Таблица 7. Рекомендации по профилактике СЛО, основанные на опухолевой нагрузке, у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ

Опухолевая нагрузка	Профилактика		Контроль биохимических показателей крови ^{c,d}
	Гидратация ^a	Гипоурикемические препараты ^b	Режим и частота проведения обследования

Низкая	Все ЛУ < 5 см И АЧЛ < 25 × 10 ⁹ /л	Прием внутрь (1,5–2 л)	Аллопуринол	Амбулаторно • при приеме первой дозы 20 и 50 мг: до приема дозы препарата, через 6–8 часов и через 24 часа • при последующих возрастающих дозах: до приема дозы препарата
Средняя	Любой ЛУ от 5 до < 10 см ИЛИ АЧЛ ≥ 25 × 10 ⁹ /л	Прием внутрь (1,5–2 л) и рассмотреть вопрос о дополнительном внутривенном введении	Аллопуринол	Амбулаторно • при приеме первой дозы 20 и 50 мг: до приема дозы препарата, через 6–8 часов и через 24 часа • при последующих возрастающих дозах: до приема дозы препарата • при приеме первой дозы 20 и 50 мг: рассмотреть вопрос о госпитализации пациентов с КК < 80 мл/мин; см. ниже информацию о стационарном наблюдении
Высокая	Любой ЛУ ≥ 10 см ИЛИ АЧЛ ≥ 25 × 10 ⁹ /л И любой ЛУ ≥ 5 см	Прием внутрь (1,5–2 л) и внутривенно (150–200 мл/час в зависимости от переносимости)	Аллопуринол; если уровень мочевой кислоты на исходном уровне повышен, следует рассмотреть вопрос о назначении расбуриказы	В стационаре • при приеме первой дозы 20 и 50 мг: до приема дозы препарата, через 4, 8, 12 и 24 часа Амбулаторно • при последующих возрастающих дозах: до приема дозы препарата, через 6–8 часов и через 24 часа

АЧЛ – абсолютное число лимфоцитов; КЛ – клиренс креатинина; ЛУ – лимфатический узел.

^a Пациентам следует пить воду ежедневно, начиная за 2 дня до начала терапии и во время всей фазы увеличения дозы, особенно до дня начала повышения дозы и в сам день повышения каждой последующей дозы. Если пациент не может принимать достаточное количество воды внутрь, необходимо провести внутривенную гидратацию.

^b За 2–3 дня до начала применения препарата Венклекста назначают аллопуринол или ингибитор ксантиноксидазы.

^c Определяют биохимические показатели крови (калий, мочевая кислота, фосфор, кальций и креатинин); проводят их оценку в динамике.

^d У пациентов с риском СЛО биохимические показатели крови контролируют через 6–8 часов и через 24 часа при каждом последующем увеличении дозы.

ОМЛ

Схема повышения дозы препарата Венетоклакс составляет 3 дня при приеме азациитидина или децитабина или 4 дня при приеме цитарабина в низких дозах (см. Таблицу 2 в разделе 4.2.).

Следуйте профилактическим мерам, перечисленным ниже:

- Количество лейкоцитов перед началом терапии препаратом Венклекста у всех пациентов должно быть $< 25 \times 10^9/\text{л}$; может потребоваться циторедукция.
- Для всех пациентов необходимо предпринять меры профилактики, включая адекватную гидратацию и прием гипоурикемических препаратов перед приемом первой дозы препарата Венклекста и в течение каждого последующего повышения дозы в фазе титрации.
- Необходимо провести биохимический анализ крови (калий, мочевая кислота, фосфор, кальций и креатинин) и устранить выявленные отклонения от нормы перед началом терапии препаратом Венклекста. Биохимический анализ крови необходимо проводить перед приемом первой дозы, через 6–8 часов после каждого последующего повышения дозы в фазе титрации и через 24 часа после приема финальной дозы.
- Для пациентов с факторами риска СЛО (например, циркулирующие бласты, большой объем опухолевой массы в костном мозге, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) перед началом терапии или нарушение функции почек) следует предпринять дополнительные меры, включая более тщательный мониторинг лабораторных показателей и снижение начальной дозы препарата Венклекста.

Гидратация

Для снижения риска развития СЛО в фазе повышения дозы все пациенты должны получать надлежащую гидратацию. Пациентов следует проинструктировать, что за два

дня до начала лечения и в течение всей фазы повышения дозы они должны потреблять большое количество воды в течение дня. Пациентам следует объяснить, что за два дня до начала лечения они должны выпивать 1,5–2,0 литра воды ежедневно и далее при каждом последующем увеличении дозы препарата. В зависимости от общего риска развития СЛО пациентам, которые не могут поддерживать необходимый уровень гидратации путем приема жидкости внутрь, показана инфузионная терапия.

Гипоурикемические препараты

Пациенты с высоким уровнем мочевой кислоты или высоким риском развития СЛО должны принимать гипоурикемические препараты (например, аллопуринол) в течение 2–3 дней перед началом лечения венетоклаксом и в течение всей фазы повышения дозы.

Лабораторные исследования

Перед приемом первой дозы: у всех пациентов перед приемом первой дозы необходимо провести биохимический анализ крови, чтобы оценить функцию почек и устранить существующие отклонения. Биохимический анализ крови следует проводить перед каждым последующим повышением дозы в фазе повышения.

После приема первой дозы: у пациентов, подверженных высокому риску развития СЛО, биохимический анализ крови необходимо проводить через 6–8 часов и через 24 часа после приема первой дозы венетоклакса. Все отклонения от нормы баланса электролитов должны быть сразу устранены. Следующую дозу венетоклакса пациент должен принимать только после оценки результатов биохимического анализа образца крови, полученного через 24 часа после приема предыдущей дозы. Необходимо следовать той же схеме мониторинга после перевода пациента на дозу 50 мг и затем при каждом последующем повышении дозы у пациентов, у которых сохраняется высокий риск развития СЛО.

Госпитализация

На основании оценки врача некоторым пациентам, особенно тем из них, кто подвержен высокому риску развития СЛО, может потребоваться госпитализация в день приема первой дозы венетоклакса для более интенсивной профилактики и мониторинга СЛО в первые 24 часа после приема дозы (см. раздел 4.8.). В зависимости от результатов повторной оценки риска следует рассмотреть возможность госпитализации при каждом последующем повышении дозы.

Нейтропения

В клинических исследованиях у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, принимавших венетоклакс в составе комбинированной терапии и при монотерапии, наблюдалась нейтропения 3 и 4 степени тяжести (см. раздел 4.8.).

У пациентов с ОМЛ обычно может наблюдаться нейтропения 3 и 4 степени тяжести до начала лечения. Может наблюдаться уменьшение количества нейтрофилов при применении венетоклакса в комбинации с азацитидином, децитабином или цитарабином в низких дозах. Нейтропения может повторяться во время последующих циклов терапии.

В течение всего периода лечения у пациентов следует проводить контроль показателей общего анализа крови. В случае развития тяжелой нейтропении рекомендуется прекратить лечение или снизить дозу препарата (см. раздел 4.2.)

Тяжелые инфекции

Сообщалось о случаях развития тяжелых инфекций, включая сепсис (в том числе с летальным исходом), у пациентов, принимавших препарат Венклекста (см. раздел 4.8.). Необходим мониторинг состояния пациентов на предмет появления лихорадки и любых симптомов инфекции и дальнейшее быстрое оказание медицинской помощи. В случае возникновения любых признаков инфекции необходимо рассмотреть возможность применения поддерживающих мер, включая применение противомикробных препаратов и Г-КСФ (см. раздел 4.2.). В случае необходимости следует прекратить прием препарата Венклекста.

Иммунизация

Безопасность и эффективность иммунизации живыми аттенуированными вакцинами во время или после лечения венетоклаксом не изучены. Не допускается иммунизация живыми вакцинами в период лечения и после его завершения вплоть до восстановления В-клеток.

Индукторы CYP3A

Одновременное применение индукторов CYP3A4 может привести к снижению экспозиции венетоклакса и последующему риску недостаточной эффективности терапии. Следует избегать одновременного применения венетоклакса и мощных или умеренных индукторов CYP3A4 (см. разделы 4.3. и 4.5.).

Применение у женщин детородного возраста

В период применения венетоклакса женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Венетоклакс метаболизируется преимущественно под действием фермента CYP3A.

Препараты, способные повысить концентрацию венетоклакса в плазме крови

Ингибиторы CYP3A

Было отмечено, что совместное применение венетоклакса с кетоконазолом привело к увеличению значения $C_{\max}$ венетоклакса на 130 % и значения площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$) – на 540 %.

Совместное применение венетоклакса с ритонавиром привело к увеличению значения $C_{\max}$ венетоклакса на 140 % и значения $AUC_{(0-\infty)}$ – на 690 %.

По сравнению с отдельным применением венетоклакса в дозе 400 мг, при совместном применении позаконазола с венетоклаксом в дозе 50 мг и 100 мг отмечалось увеличение

значения $C_{\max}$ на 61 % и 86 % соответственно. Значение площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до 24 часов ($AUC_{(0-24)}$) венетоклакса увеличилось на 90 % и 144 % соответственно.

Для терапии пациентов, которым показано совместное применение венетоклакса и мощных ингибиторов СYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, ритонавир) или умеренных ингибиторов СYP3A (например, ципрофлоксацин, дилтиазем, эритромицин, дронедазон, флуконазол, верапамил), необходимо руководствоваться Таблицей 6.

У таких пациентов следует более тщательно отслеживать признаки и симптомы развития СЛО.

Через 2–3 дня после прекращения приема ингибитора СYP3A лечение венетоклаксом можно возобновить в той же дозе, которую применяли до начала лечения ингибитором СYP3A (см. раздел 4.2.).

В период лечения венетоклаксом следует избегать употребления продуктов, содержащих грейпфрут, померанец и аверроа карамболу (звездный плод), поскольку эти фрукты содержат ингибиторы СYP3A.

Ингибиторы полипептида, транспортирующего органические анионы OATP1B1/1B3 и P-gp

У 11 здоровых добровольцев одновременное однократное введение 600 мг рифампина, ингибитора OATP1B1/1B3 и P-gp, вызвало повышение значения $C_{\max}$ венетоклакса на 106 % и значения $AUC_{(0-\infty)}$ – на 78 %. Следует избегать одновременного применения венетоклакса и ингибиторов P-gp (например, амиодарона, каптоприла, карведилола, циклоспорина, фелодипина, кверцетина, хинидина, ранолазина, тикагрелора) в начале лечения и в фазе повышения дозы; если пациентам показано лечение ингибиторами P-gp; у таких пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет признаков токсических явлений (см. раздел 4.4.).

Препараты, способные снизить концентрацию венетоклакса в плазме крови

Индукторы СYP3A

У 10 здоровых добровольцев одновременное применение рифампина в дозе 600 мг/сут, мощного индуктора СYP3A, в течение 13 дней приводило к снижению значения $C_{\max}$ венетоклакса на 42 % и значения $AUC_{(0-\infty)}$ – на 71 %. Следует избегать одновременного применения препарата Венклекста и мощных индукторов СYP3A (например, карбамазепина, фенитоина, рифампина) или умеренных индукторов СYP3A (например, бозентана, эфавиренза, этравирина, модафинила, нафциллина). Следует рассмотреть возможность альтернативного лечения менее мощными индукторами СYP3A. Во время лечения венетоклаксом противопоказано применение препаратов, содержащих экстракт зверобоя, поскольку зверобой может снизить эффективность терапии (см. раздел 4.3.).

Азитромицин

При совместном применении венетоклакса и азитромицина значение $C_{\max}$ венетоклакса уменьшается на 25 % и AUC – на 35 %. Коррекции дозы при совместном применении венетоклакса с азитромицином не требуется.

Препараты, уменьшающие кислотность желудочного сока

На основании результатов популяционного анализа фармакокинетики было установлено, что препараты, уменьшающие кислотность желудочного сока (например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 -рецепторов, антациды), не оказывают влияния на биодоступность венетоклакса.

Секвестранты желчных кислот

Не рекомендуется одновременно применять венетоклакс и секвестранты желчных кислот, поскольку это может снизить всасывание венетоклакса. При необходимости одновременно применять секвестрант желчных кислот и венетоклакс пациент должен следовать указаниям, изложенным в листке-вкладыше для секвестранта желчных кислот, чтобы снизить риск лекарственного взаимодействия, и при этом венетоклакс следует принимать по меньшей мере через 4–6 часов после приема секвестранта.

Препараты, концентрация которых в плазме крови может меняться под действием венетоклакса

Варфарин

В исследовании лекарственного взаимодействия с участием трех здоровых добровольцев одновременное однократное введение венетоклакса в дозе 400 мг и варфарина в дозе 5 мг привело к увеличению значения $C_{\max}$ и значения $AUC_{(0-\infty)}$ R-варфарина и S-варфарина на 18–28 %. Поскольку использованная доза венетоклакса не позволяла достигнуть равновесного состояния, у пациентов, принимающих варфарин, рекомендуется проводить тщательный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).

Субстраты P-гр, BCRP и OATP1B1

В исследованиях в условиях *in vitro* венетоклакс ингибирует P-гр, BCRP и OATP1B1. Применение разовой дозы венетоклакса 100 мг с дигоксином увеличивает $C_{\max}$ дигоксина на 35 % и на 9 % $AUC_{(0-\infty)}$. Следует избегать одновременного применения субстратов P-гр или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксина, дабигатрана, эверолимуса, сиролимуса) и препарата Венклекста.

Если показано применение субстрата P-гр или BCRP с узким терапевтическим индексом, лечение следует назначать с осторожностью. Интервал между приемом внутрь субстратов P-гр или BCRP, подверженных ингибированию в желудочно-кишечном тракте (например, этексилат дабигатрана), и венетоклакса должен быть как можно больше, чтобы минимизировать вероятность лекарственного взаимодействия.

При одновременном применении статина (субстрата OATP) и венетоклакса рекомендуется проводить тщательный мониторинг токсичных явлений, связанных со статинами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста / методы контрацепции у женщин

Женщинам следует избегать наступления беременности в период лечения препаратом Венклекста и по меньшей мере в течение 30 дней после его завершения. Следовательно, женщины, способные к деторождению, должны применять высокоэффективные средства контрацепции в период применения венетоклакса и в течение 30 дней после прекращения терапии. На данный момент неизвестно, способен ли венетоклакс снижать эффективность гормональных контрацептивов, поэтому женщины, использующие гормональные контрацептивы, должны дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Беременность

На основании результатов исследований эмбриофетотоксичности у животных было установлено, что венетоклакс может нанести вред плоду при его применении во время беременности.

На данный момент нет надлежащих и должным образом контролируемых исследований применения венетоклакса во время беременности. В ходе исследований токсичности на животных было установлено, что венетоклакс обладает токсическим воздействием на репродуктивную функцию. Венетоклакс не рекомендуется применять во время беременности и назначать женщинам, способным к деторождению, которые не применяют высокоэффективные методы контрацепции.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли венетоклакс или его метаболиты с грудным молоком у человека.

На основании результатов исследований у животных было установлено, что венетоклакс или его метаболиты могут выделяться с грудным молоком.

Нельзя исключать риск для ребенка, который находится на грудном вскармливании, соответственно в период лечения препаратом Венклекста грудное вскармливание должно быть прекращено.

Фертильность

Исследования влияния венетоклакса на фертильность у человека не проводились. На основании результатов исследования токсического воздействия на гонады у собак было установлено, что при клинически значимых величинах экспозиции лечение препаратом Венклекста может оказывать неблагоприятное влияние на фертильность лабораторных животных мужского пола. Перед началом лечения у некоторых пациентов мужского пола можно рассмотреть возможность консультации по поводу сдачи спермы на хранение.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Венклекста не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. У некоторых пациентов, принимавших препарат Венклекста, наблюдалась утомляемость, которую следует учитывать при оценке у них способности к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

ХЛЛ/ЛМЛ

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Венклекста основывается на данных клинических исследований с участием 758 пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, в которых сравнивали лечение венетоклаксом в сочетании с обинутузумабом или ритуксимабом, или в качестве монотерапии. Анализ безопасности включал пациентов из двух исследований 3 фазы, двух исследований 2 фазы и одного исследования 1 фазы. В ходе контролируемого рандомизированного исследования с участием 212 пациентов с коморбидностями, которые ранее не получали лечение по поводу ХЛЛ/ЛМЛ, оценивалось применение венетоклакса в сочетании с обинутузумабом. В ходе контролируемого рандомизированного исследования с участием 194 пациентов, которые ранее получали лечение по поводу ХЛЛ/ЛМЛ, оценивалось применение венетоклакса в сочетании с ритуксимабом. Монотерапия венетоклаксом изучалась в ходе исследований 2 и 1 фаз с участием 352 пациентов, ранее получавших лечение по поводу ХЛЛ/ЛМЛ, в том числе 212 пациентов с делецией 17p и 146 пациентов, не ответивших на терапию ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями (≥ 20 %) любой степени у пациентов, получавших препарат Венклекста в сочетании с обинутузумабом или ритуксимабом, были нейтропения, диарея и инфекции верхних дыхательных путей. В исследованиях монотерапии наиболее часто наблюдались следующие нежелательные реакции: нейтропения/снижение числа нейтрофилов, диарея, тошнота, анемия, утомляемость и инфекции верхних дыхательных путей.

Самыми частыми серьезными нежелательными реакциями (≥ 2 %) у пациентов, получавших препарат Венклекста в сочетании с обинутузумабом или ритуксимабом, были пневмония, сепсис, фебрильная нейтропения и СЛЮ. Самыми частыми серьезными нежелательными реакциями (≥ 2 %) у пациентов, получавших препарат Венклекста в качестве монотерапии, были пневмония и фебрильная нейтропения.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 8 представлен обзор зарегистрированных показателей частоты нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на фоне приема препарата Венклекста в качестве монотерапии или в сочетании с обинутузумабом или ритуксимабом. Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам MedDRA с

указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Во всех группах, сформированных по частоте возникновения, нежелательные реакции приведены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 8. Нежелательные лекарственные реакции, которые наблюдались у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, получавших лечение препаратом Венклекста

Системно-органный класс	Частота (все степени тяжести) ^a	Нежелательные реакции	Степень тяжести $\geq 3^a$
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония Инфекция верхних дыхательных путей	–
	Часто	Сепсис Инфекция мочевыводящих путей	Сепсис Пневмония Инфекция мочевыводящих путей Инфекция верхних дыхательных путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения Анемия Лимфопения	Нейтропения Анемия
	Часто	Фебрильная нейтропения	Фебрильная нейтропения Лимфопения
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Гиперкалиемия Гиперфосфатемия Гипокальциемия	–
	Часто	Синдром лизиса опухоли Гиперурикемия	Синдром лизиса опухоли Гиперкалиемия Гиперфосфатемия Гипокальциемия Гиперурикемия

Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея Рвота Тошнота Запор	
	Часто	–	Диарея Рвота Тошнота
	Нечасто	–	Запор
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Утомляемость	–
	Часто	–	Утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение уровня креатинина в крови	–
	Нечасто	–	Повышение уровня креатинина в крови
^a В клинических исследованиях фиксировались нежелательные реакции с наиболее высокой частотой встречаемости.			

Прекращение лечения и снижение дозы из-за развития НЛР

В клинических исследованиях из-за нежелательных реакций лечение было прекращено:

- у 16 % пациентов, получавших комбинированную терапию венетоклаксом и обинутизумабом;
- у 16 % пациентов, получавших комбинированную терапию венетоклаксом и ритуксимабом;
- у 11 % пациентов, получавших лечение венетоклаксом в качестве монотерапии.

В клинических исследованиях наблюдалось снижение дозы по причине развития нежелательных реакций:

- у 21 % пациентов, получавших комбинированную терапию венетоклаксом и обинутизумабом;
- у 15 % пациентов, получавших комбинированную терапию венетоклаксом и ритуксимабом;
- у 14 % пациентов, получавших лечение венетоклаксом в качестве монотерапии.

В ходе клинических исследований были вынуждены временно прервать лечение по причине развития нежелательных реакций:

- 74 % пациентов, получавших комбинированную терапию венетоклаксом и обинутузумабом;
- 71 % пациентов, получавших комбинированную терапию венетоклаксом и ритуксимабом;
- 40 % пациентов, получавших лечение венетоклаксом в качестве монотерапии.

Наиболее распространенной нежелательной реакцией в вышеперечисленных исследованиях, которая привела к снижению дозы венетоклакса, была нейтропения (41 %, 43 % и 5 % соответственно).

ОМЛ

Резюме профиля безопасности

Клиническое исследование VIALE-A

Безопасность венетоклакса в комбинации с азацитидином ($n = 283$) в сравнении с плацебо в комбинации с азацитидином ($n = 144$) оценивали в ходе двойного слепого исследования с участием пациентов с впервые диагностированным ОМЛ.

Медиана продолжительности лечения составляла 7,6 месяца (диапазон от $< 0,1$ до 30,7 месяцев) в группе венетоклакса в комбинации с азацитидином и 4,3 месяца (диапазон от 0,1 до 24,0 месяцев) в группе плацебо в комбинации с азацитидином.

Медиана количества циклов приема азацитидина равна 7 (диапазон от 1 до 30) в группе венетоклакса в комбинации с азацитидином и 4,5 (диапазон от 1 до 26) в группе плацебо в комбинации с азацитидином.

В группе венетоклакса в комбинации с азацитидином о развитии серьезных нежелательных реакций сообщалось у 83 % пациентов, из них наиболее частыми (≥ 5 %) были фебрильная нейтропения (30 %), пневмония (23 %) и сепсис (16 %). В группе плацебо в комбинации с азацитидином о развитии серьезных нежелательных реакций сообщалось у 73 % пациентов.

Развитие нежелательных реакций стало причиной прекращения лечения у 24 % пациентов, уменьшения дозы венетоклакса у 2 % пациентов и временного прекращения терапии у 72 % пациентов в группе венетоклакса в комбинации с азацитидином.

Среди пациентов, чей костный мозг удалось очистить от лейкобластов, 53 % пациентов временно прекратили получать лечение для достижения абсолютного числа нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$. Развитие нежелательных реакций стало причиной прекращения лечения у 20 % пациентов, уменьшения дозы плацебо у 4 % пациентов и временного прекращения терапии плацебо у 57 % пациентов в группе плацебо в комбинации с азацитидином.

В группе венетоклакса в комбинации с азацитидином ни одна реакция не привела к прекращению применения венетоклакса у ≥ 5 % пациентов.

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями ($\geq 5\%$), которые привели к временному прекращению терапии венетоклаксом в группе венетоклакса в комбинации с азациитидином, были фебрильная нейтропения (20 %), нейтропения (20 %), пневмония (14 %), тромбоцитопения (10 %) и сепсис (8 %). В группе плацебо в комбинации с азациитидином наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями ($\geq 5\%$), которые привели к временному прекращению терапии плацебо, были пневмония (14 %), нейтропения (10 %) и сепсис (6 %).

30-дневный и 60-дневный показатели летальности, наблюдаемые для венетоклакса в комбинации с азациитидином, составили 7 % (21/283) и 15 % (43/283) соответственно.

В Таблице 9 представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе исследования VIALE-A.

Ниже приведен список нежелательных реакций, сгруппированных по системно-органным классам MedDRA, проценту пациентов с данной реакцией и частоте ее возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Во всех группах, сформированных по частоте возникновения, нежелательные реакции приведены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 9. Частые ($\geq 10\%$) нежелательные реакции, которые встречались не менее чем на 5 % чаще для всех степеней тяжести или не менее чем на 2 % чаще для степени тяжести ≥ 3 у пациентов, получавших венетоклаксом в комбинации с азациитидином по сравнению с плацебо в комбинации с азациитидином

Нежелательные реакции по системно-органным классам	Любая степень тяжести Частота	Венетоклакс + азацитидин (n = 283)		Плацебо + азацитидин (n = 144)	
		Любая степень (%)	Степень тяжести ≥ 3 (%)	Любая степень (%)	Степень тяжести ≥ 3 (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
Тромбоцитопения ^a	Очень часто	51	48	41	38
Нейтропения ^b	Очень часто	45	45	30	28
Фебрильная нейтропения	Очень часто	42	42	19	19
Анемия ^c	Очень часто	28	26	21	20
Желудочно-кишечные нарушения					
Тошнота	Очень часто	44	2	35	< 1

Диарея	Очень часто	41	5	33	3
Рвота	Очень часто	30	2	23	< 1
Стоматит	Очень часто	12	< 1	6	0
Общие нарушения и реакции в месте введения					
Утомляемость	Очень часто	21	3	17	1
Астения	Очень часто	16	4	8	< 1
Инфекции и инвазии					
Сепсис ^d	Очень часто	18	18	14	14
Нарушения метаболизма и питания					
Снижение аппетита	Очень часто	25	4	17	< 1
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани					
Боль в суставах	Очень часто	12	< 1	5	0
Нарушения со стороны нервной системы					
Головокружение/обморок ^e	Очень часто	19	4	8	1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
Диспноэ	Очень часто	13	3	8	2
Нарушения со стороны сосудов					
Кровоизлияние ^f	Очень часто	38	10	37	6
Артериальная гипотензия	Очень часто	10	5	6	3
^a В том числе тромбоцитопения и снижение количества тромбоцитов. ^b В том числе нейтропения и снижение количества нейтрофилов. ^c В том числе анемия и снижение уровня гемоглобина. ^d В том числе сепсис, сепсис, вызванный <i>Escherichia</i> , септический шок, бактериемия, сепсис, вызванный <i>Staphylococcus</i> , сепсис, вызванный <i>Klebsiella</i> , синегнойный сепсис, уросепсис, бактериальный сепсис, кандидамикотический сепсис, клостридиальный сепсис, энтерококковый сепсис, грибковый сепсис, нейтропенический и стрептококковый сепсис. ^e В том числе вертиго, головокружение, обморок и предобморочное состояние.					

^f В том числе несколько терминов; носовое кровотечение, петехии и гематома наблюдались у ≥ 5 % пациентов.

Другие нежелательные реакции (любой степени тяжести), зарегистрированные в группе венетоклакса в комбинации с азацитидином, представлены ниже.

Желудочно-кишечные нарушения: боль в области живота (11 %).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: холецистит/холелитиаз^a (4 %).

Инфекции и инвазии: пневмония^b (34 %), инфекция мочевыводящих путей (9 %).

Лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня билирубина в крови (7 %), уменьшение массы тела (13 %).

Нарушения метаболизма и питания: гипокалиемия (29 %), синдром лизиса опухоли (1 %).

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль (11 %).

^a Включает следующие термины: острый холецистит, холелитиаз, холецистит и хронический холецистит.

^b Включает следующие термины: пневмония, легочная инфекция, бронхопульмональный аспергиллез, грибковая пневмония, клебсиеллезная пневмония, атипичная пневмония, вирусная пневмония, инфекционный плевральный выпот, гемофильная пневмония, пневмококковая пневмония, респираторно-синцитиальная вирусная пневмония, легочный микоз, легочный нокардиоз и туберкулез.

Клиническое исследование M14-358

Безопасность венетоклакса в комбинации с азацитидином ($n = 84$) или децитабином ($n = 31$) оценивали в ходе нерандомизированного исследования с участием пациентов, у которых ОМЛ был диагностирован впервые.

Венетоклакс в комбинации с азацитидином

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями (≥ 30 %) любой степени тяжести были тошнота (64 %), диарея (61 %), тромбоцитопения/снижение количества тромбоцитов (54 %), нейтропения/снижение количества нейтрофилов (46 %), гипокалиемия (35 %), фебрильная нейтропения (39 %), рвота (38 %), утомляемость (36 %) и пневмония^a (38 %).

Серьезные нежелательные реакции зарегистрированы у 77 % пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 5 %) были фебрильная нейтропения и пневмония.

Из-за нежелательных реакций лечение венетоклаксом было отменено у 25 % пациентов. Самыми частыми нежелательными реакциями, приведшими к отмене приема препарата (≥ 2 %), были фебрильная нейтропения и пневмония.

Из-за нежелательных реакций лечение венетоклаксом было временно прекращено у 68 % пациентов. Самыми частыми нежелательными реакциями, приведшими к временному

прекращению лечения ($\geq 5\%$), были фебрильная нейтропения, снижение числа нейтрофилов и пневмония.

Из-за нежелательных реакций доза венетоклакса была снижена у 1 % пациентов. У 1 пациента доза была снижена из-за снижения числа нейтрофилов.

30-дневный и 60-дневный показатели летальности, наблюдаемые для венетоклакса в комбинации с азацитидином, составили 2,4 % (2/84) и 8,3 % (7/84) соответственно.

^a Включает следующие термины: пневмония, легочная консолидация и микотическая пневмония.

Венетоклакс в комбинации с децитабином

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 30\%$) любой степени тяжести были тромбоцитопения/снижение количества тромбоцитов (71 %), фебрильная нейтропения (65 %), тошнота (65 %), утомляемость (45 %), пневмония^a (45 %), диарея (45 %), гипокалиемия (35 %), артериальная гипотензия (35 %), снижение аппетита (32 %), головокружение (39 % для одного термина), рвота (39 %), нейтропения/снижение количества нейтрофилов (35 %) и головная боль (32 %).

Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 81 % пациентов. Наиболее распространенными серьезными нежелательными реакциями ($\geq 5\%$) были фебрильная нейтропения, пневмония, бактериемия и сепсис.

Из-за нежелательных реакций лечение венетоклаксом было отменено у 26 % пациентов. Самой частой нежелательной реакцией, приведшей к отмене приема препарата ($\geq 5\%$), была пневмония.

Из-за нежелательных реакций лечение венетоклаксом было временно прекращено у 65 % пациентов. Самыми частыми нежелательными реакциями, приведшими к временному прекращению лечения ($\geq 5\%$), были фебрильная нейтропения, нейтропения/снижение числа нейтрофилов, пневмония и снижение числа тромбоцитов.

Из-за нежелательных реакций доза венетоклакса была снижена у 6 % пациентов. Реакции, зарегистрированные более чем у одного пациента, отсутствуют.

30-дневный и 60-дневный показатели летальности, наблюдаемые для венетоклакса в комбинации с децитабином, составили 6 % (2/31) и 10 % (3/31) соответственно.

^a Включает следующие термины: пневмония, микотическая пневмония и легочная инфекция.

Клиническое исследование VIALE-C

Безопасность венетоклакса (суточная доза 600 мг) в комбинации с низкими дозами цитарабина ($n = 142$) по сравнению с плацебо в комбинации с низкими дозами цитарабина ($n = 68$) оценивали в ходе двойного слепого рандомизированного исследования (на основании данных, полученных в ходе последующего наблюдения продолжительностью 6 месяцев с датой прекращения сбора данных 15 августа 2019 года) с участием пациентов с впервые выявленным ОМЛ.

Медиана продолжительности лечения составляла 4,1 месяца (диапазон от < 0,1 до 23,5 месяца) в группе венетоклакса в комбинации с низкими дозами цитарабина и 1,7 месяца (диапазон от 0,1 до 20,2 месяца) в группе плацебо в комбинации с низкими дозами цитарабина.

Медиана количества циклов применения низких доз цитарабина равна 4 (в диапазоне от 1 до 22) в группе венетоклакса в комбинации с низкими дозами цитарабина и 2 (в диапазоне от 1 до 22) (28-дневный цикл) в группе плацебо в комбинации с низкими дозами цитарабина.

Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 67 % пациентов в группе венетоклакса в комбинации с низкими дозами цитарабина, с наиболее частыми (≥ 10 %) случаями пневмонии (20 %), фебрильной нейтропении (17 %) и сепсиса (13 %). В группе плацебо с низкими дозами цитарабина о развитии серьезных нежелательных реакций сообщалось у 62 % пациентов. Наиболее частыми реакциями были фебрильная нейтропения (18 %), сепсис (18 %) и пневмония (16 %).

В группе венетоклакса в комбинации с низкими дозами цитарабина развитие нежелательных реакций привело к отмене лечения у 26 % пациентов, уменьшению дозы венетоклакса у 10 % пациентов и временному прекращению терапии у 63 % пациентов.

Среди пациентов, чей костный мозг удалось очистить от лейкобластов, 37 % пациентов временно прекратили получать лечение для достижения абсолютного числа нейтрофилов < 500/мкл.

Развитие нежелательных реакций стало причиной отмены лечения у 24 % пациентов, уменьшения дозы плацебо у 7 % пациентов и временного прекращения терапии плацебо у 51 % пациентов в группе плацебо в комбинации с низкими дозами цитарабина.

Наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией, которая стала причиной отмены лечения в группе венетоклакса в комбинации с низкими дозами цитарабина, была пневмония (7 %); сепсис (4 %) не являлся часто сообщаемой нежелательной реакцией, которая привела к отмене терапии в группе плацебо в комбинации с низкими дозами цитарабина.

Наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией (≥ 2 %), развитие которой требовало уменьшения дозы в группе венетоклакса в комбинации с низкими дозами цитарабина, была тромбоцитопения (2 %). Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями (≥ 5 %), развитие которых требовало временного прекращения терапии в группе венетоклакса в комбинации с низкими дозами цитарабина, были нейтропения (23 %), тромбоцитопения (15 %), пневмония (8 %), фебрильная нейтропения (8 %) и анемия (6 %), а в группе плацебо в комбинации с низкими дозами цитарабина – пневмония (12 %), тромбоцитопения (9 %), фебрильная нейтропения (7 %), нейтропения (6 %) и сепсис (6 %).

30-дневный и 60-дневный показатели летальности, наблюдаемые для венетоклакса в комбинации с низкими дозами цитарабина, составили 13 % (18/142) и 20 % (29/142) соответственно.

В Таблице 10 представлены нежелательные реакции, обнаруженные при изучении данных исследования VIALE-C, полученных в ходе последующего наблюдения продолжительностью 6 месяцев с датой прекращения сбора данных 15 августа 2019 года.

Таблица 10. Частые ($\geq 10\%$) нежелательные реакции, которые встречались не менее чем на 5 % чаще для всех степеней тяжести или не менее чем на 2 % чаще для степени тяжести ≥ 3 у пациентов, получавших венетоклакс в комбинации с низкими дозами цитарабина по сравнению с плацебо в комбинации с низкими дозами цитарабина

Нежелательные реакции по системно-органным классам	Любая степень тяжести	Венетоклакс в комбинации с низкими дозами цитарабина (n = 142)		Плацебо в комбинации с низкими дозами цитарабина (n = 68)	
	Частота	Любая степень (%)	Степень тяжести ≥ 3 (%)	Любая степень (%)	Степень тяжести ≥ 3 (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
Тромбоцитопения ^a	Очень часто	50	50	46	44
Нейтропения ^b	Очень часто	53	53	22	21
Фебрильная нейтропения	Очень часто	32	32	29	29
Анемия	Очень часто	29	27	22	22
Желудочно-кишечные нарушения					
Тошнота	Очень часто	43	1	31	0
Диарея	Очень часто	33	3	18	0
Рвота	Очень часто	29	< 1	15	0
Боль в области живота	Очень часто	12	0	4	1
Инфекции и инвазии					
Пневмония ^c	Очень часто	30	25	22	22
Лабораторные и инструментальные данные					
Повышение уровня билирубина в крови	Очень часто	11	2	1	0

Нарушения метаболизма и питания					
Гипокалиемиия	Очень часто	31	12	25	16
Нарушения со стороны нервной системы					
Головная боль	Очень часто	14	0	4	0
Головокружение/обморок ^d	Очень часто	14	2	6	0
Нарушения со стороны сосудов					
Кровоизлияние ^e	Очень часто	42	11	31	7
^a В том числе тромбоцитопения и снижение количества тромбоцитов. ^b В том числе нейтропения и снижение количества нейтрофилов. ^c В том числе пневмония, легочная инфекция, микотическая пневмония, легочный микоз, бронхопульмональный аспергиллез, плазмноклеточная пневмония, вызванная грибковыми организмами <i>Pneumocystis jirovecii</i> , цитомегаловирусная пневмония, пневмония, вызванная синегнойной палочкой. ^d В том числе вертиго, головокружение, обморок и предобморочное состояние. ^e Включает несколько терминов; не наблюдалось развития реакций у $\geq 5\%$ пациентов.					

Другие нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные в группе венетоклакса в комбинации с низкими дозами цитарабина, представлены ниже.

Желудочно-кишечные нарушения: стоматит (10 %).

Общие нарушения и реакции в месте введения: утомляемость (16 %), общая слабость (12 %).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: холецистит/холелитиаз^a (2 %).

Инфекции и инвазии: сепсис^b (15 %), инфекция мочевыводящих путей (7 %).

Лабораторные и инструментальные данные: уменьшение массы тела (10 %).

Нарушения метаболизма и питания: снижение аппетита (22 %), синдром лизиса опухоли (6 %).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: боль в суставах (8 %).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: диспноэ (8 %).

Нарушения со стороны сосудов: артериальная гипотензия (10 %).

^a Включает следующие термины: острый холецистит, холецистит и хронический холецистит.

^b Включает следующие термины: сепсис, септический шок, бактериемия, нейтропенический сепсис, бактериальный сепсис, стафилококковый сепсис.

Клиническое исследование M14-387

Венетоклакс в комбинации с низкими дозами цитарабина

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями ($\geq 30\%$) любой степени тяжести были тошнота (70 %), тромбоцитопения / снижение количества тромбоцитов (61 %), диарея (50 %), гипокалиемия (49 %), нейтропения/снижение количества нейтрофилов (46 %), фебрильная нейтропения (44 %), утомляемость (43 %), снижение аппетита (37 %), анемия/снижение уровня гемоглобина (32 %) и рвота (30 %).

Серьезные нежелательные реакции зарегистрированы у 91 % пациентов. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями ($\geq 5\%$) были фебрильная нейтропения, пневмония и сепсис.

Из-за нежелательных реакций лечение венетоклаксом было отменено у 33 % пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, развитие которых требовало отмены терапии венетоклаксом ($\geq 2\%$), были тромбоцитопения, сепсис и внутричерепное кровоизлияние.

Из-за нежелательных реакций лечение венетоклаксом было временно прекращено у 59 % пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приведшими к временному прекращению лечения венетоклаксом ($\geq 5\%$), были тромбоцитопения и нейтропения.

Из-за нежелательных реакций доза венетоклакса была снижена у 7 % пациентов. Наиболее частой нежелательной реакцией, приведшей к снижению дозы ($\geq 2\%$), была тромбоцитопения.

Описание отдельных нежелательных реакций

СЛО

ХЛЛ/ЛМЛ

При лечении препаратом Венклекста СЛО является важным выявленным риском. В начальных исследованиях 1 фазы по подбору дозы с более короткой (2–3 недели) фазой повышения дозы и более высокой начальной дозой частота встречаемости СЛО составляла 13 % (у 10/77; 5 случаев СЛО, установленного на основании лабораторных показателей, и 5 случаев СЛО с клиническими проявлениями), включая 2 случая смерти и 3 случая острой почечной недостаточности, в одном из которых потребовался диализ.

Риск развития СЛО снизился после пересмотра схемы лечения и изменения методов профилактики и мониторинга. В клинических исследованиях венетоклакса пациентов с любым измеряемым лимфатическим узлом размером не менее 10 см и пациентов со значениями абсолютного числа лимфоцитов (АЧЛ) не ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ и любым измеряемым лимфатическим узлом размером не менее 5 см госпитализировали для проведения более интенсивной гидратации и мониторинга в первый день применения препарата в дозе 20 мг и 50 мг в фазе повышения дозы (см. раздел 4.2.).

У 168 пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, начавших лечение с суточной дозы 20 мг, которая в течение 5 недель была повышена до суточной дозы 400 мг, частота СЛО составила 2 %. Все явления представляли собой лабораторно подтвержденный СЛО (отклонения от нормы лабораторных показателей, которые в течение 24 часов удовлетворяли 2 или более критериям: содержание калия > 6 ммоль/л, мочевой кислоты > 476 мкмоль/л, кальция $< 1,75$ ммоль/л или фосфора $> 1,5$ ммоль/л, или были зарегистрированы как явления СЛО) и возникали у пациентов с лимфатическим узлом (узлами) размером не менее 5 см или значениями АЧЛ не ниже $25 \times 10^9/\text{л}$. Ни у одного из пациентов с СЛО не наблюдалось клинической картины острой почечной недостаточности, нарушений сердечного ритма или внезапной смерти и/или судорог. У всех пациентов значения КК были ≥ 50 мл/мин.

В ходе открытого рандомизированного исследования 3 фазы частота развития СЛО у пациентов, получавших лечение венетоклаксом в сочетании с ритуксимабом, составляла 3 % (6/194). После включения в исследование 77 из 389 пациентов в протокол были внесены поправки, включавшие проведение рекомендуемой профилактики СЛО и меры по наблюдению за развитием СЛО (см. разделы 4.2. и 4.4.). Все случаи СЛО возникали в ходе фазы повышения дозы венетоклакса и были купированы в течение двух дней. Все 6 пациентов завершили фазу повышения дозы с достижением рекомендуемой суточной дозы венетоклакса 400 мг. Не наблюдалось клинических признаков СЛО у остальных пациентов, которые получали лечение на основании действующей 5-недельной схемы повышения дозы и мер по профилактике и контролю СЛО (см. разделы 4.2. и 4.4.). Частота отклонений лабораторных показателей от нормы ≥ 3 -й степени тяжести, связанных с СЛО, составляла 1 % для гиперкалиемии, 1 % для гиперфосфатемии и 1 % для гиперурикемии.

В ходе открытого рандомизированного исследования 3 фазы частота развития СЛО у пациентов, получавших лечение венетоклаксом в сочетании с обинутузумабом, составляла 1,4 % (3/212). Все три случая СЛО были купированы и не привели к выходу пациентов из исследования. Введение обинутузумаба было приостановлено в двух случаях в связи со случаями СЛО.

ОМЛ

Клинические исследования VIALE-A и VIALE-C

В ходе рандомизированного исследования фазы 3 (VIALE-A) с применением венетоклакса в комбинации с азацитидином частота развития СЛО составляла 1,1 % (3/283, 1 клинический случай развития СЛО), а в ходе исследования фазы 3 (VIALE-C) частота развития СЛО составляла 5,6 % (8/142, 4 клинических случая развития СЛО, 2 из которых завершились смертельным исходом). В ходе исследования потребовалось снижение уровня лейкоцитов в крови до $< 25 \times 10^9/\text{л}$ перед началом лечения венетоклаксом и добавление схемы увеличения дозы к стандартной профилактике и мерам по текущему контролю (см. раздел 4.2.). Развитие всех случаев СЛО произошло во время увеличения дозы.

Венетоклакс в комбинации с децитабином (M14-358)

Сообщений о лабораторных или клинических случаях развития СЛО при применении венетоклакса в комбинации с децитабином не поступало.

Нейтропения

Установлен риск развития нейтропении при приеме препарата Венклекста.

ХЛЛ/ЛМЛ

В ходе клинического исследования частота развития нейтропении любой степени у пациентов, получающих лечение венетоклаксом в сочетании с обинутузумабом, составляла 58 %. Среди пациентов, получавших лечение венетоклаксом в сочетании с обинутузумабом, 41 % были вынуждены прервать лечение, 2 % пациентов – прекратить лечение венетоклаксом в связи с развитием нейтропении. Частота развития нейтропении 3 степени составляла 25 %, нейтропении 4 степени – 28 %. Медиана продолжительности нейтропении 3-й или 4-й степени составляла 22 дня (диапазон: 2–363 дней). Фебрильная нейтропения наблюдалась у 6 % пациентов, инфекции ≥ 3 степени тяжести – у 19 %, серьезные инфекции – у 19 %.

В ходе клинического исследования частота развития нейтропении любой степени у пациентов, получающих лечение венетоклаксом в сочетании с ритуксимабом, составляла 61 %. Среди пациентов, получавших лечение венетоклаксом в сочетании с ритуксимабом, 43 % были вынуждены прервать лечение, 3 % пациентов – завершить лечение венетоклаксом в связи с развитием нейтропении. Частота развития нейтропении 3 степени составляла 32 %, нейтропении 4 степени – 26 %. Медиана продолжительности нейтропении 3-й или 4-й степени составляла 8 дней (диапазон: 1–712 дней). Фебрильная нейтропения наблюдалась у 4 % пациентов, инфекции ≥ 3 степени тяжести – у 18 %, серьезные инфекции – у 21 %.

ОМЛ

Клиническое исследование VIALE-A

В ходе исследования VIALE-A развитие нейтропении не менее 3-й степени было зарегистрировано у 45 % пациентов. О развитии следующих нежелательных реакций сообщалось в группе венетоклакса в комбинации с азацитидином в сравнении с группой плацебо в комбинации с азацитидином соответственно: фебрильная нейтропения – 42 % против 19 %, инфекции не менее 3-й степени тяжести – 64 % против 51 % и серьезные инфекции – 57 % против 44 %.

Клиническое исследование M14-358

В ходе исследования M14-358 о развитии нейтропении сообщалось у 35 % (любой степени тяжести) и 35 % (3-й и 4-й степени) пациентов, получавших лечение венетоклаксом в комбинации с децитабином.

Клиническое исследование VIALE-C

В ходе исследования VIALE-C о развитии нейтропении не менее 3-й степени сообщалось у 53 % пациентов. Сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций в группе венетоклакса в комбинации с низкими дозами цитарабина в сравнении с группой плацебо

в комбинации с низкими дозами цитарабина соответственно: фебрильная нейтропения – 32 % против 29 %, инфекции не менее 3-й степени тяжести – 43 % против 50 % и серьезные инфекции – 37 % против 37 %.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 78-99-11

Эл. почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231-85-14

Факс: +375 17 252-53-58

Телефон отдела фармаконадзора: +375 17 242-00-29

Эл. почта: rceth@rceth.by

www.rceth.by

4.9. Передозировка

Для венетоклакса не существует специального антидота. Пациентов, принявших чрезмерную дозу препарата, следует тщательно обследовать и назначить им соответствующее поддерживающее лечение. В течение фазы повышения дозы необходимо прекратить лечение и тщательно обследовать пациента на предмет признаков и симптомов СЛЮ (лихорадка, озноб, тошнота, рвота, спутанное сознание, одышка, судороги, нерегулярное сердцебиение, темная или мутная моча, повышенная утомляемость, боль в мышцах или суставах, боль в животе и вздутие живота) и других токсических явлений (см. раздел 4.2.). Принимая во внимание большой объем распределения венетоклакса и его значительное связывание с белками, представляется маловероятным, что диализ приведет к существенному выведению венетоклакса из организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX52.

Механизм действия

Венетоклакс – это мощный селективный ингибитор антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2). Было показано, что повышенная экспрессия BCL-2 наблюдается в клетках пациентов с ХЛЛ и ОМЛ, где BCL-2 опосредует выживаемость опухолевых клеток, и связана с резистентностью к химиотерапии. Венетоклакс связывается непосредственно с бороздкой связывания ВНЗ белков BCL-2, замещая проапоптозные белки наподобие BIM, содержащие ВНЗ-мотив, и запускает процесс повышенной проницаемости внешней митохондриальной мембраны (МОМР), активации каспаз и запрограммированной смерти клеток. В ходе доклинических исследований было установлено, что венетоклакс оказывает цитотоксическое действие на опухолевые клетки с повышенной экспрессией BCL-2.

Фармакодинамические эффекты

Электрофизиология сердца

Влияние повторных доз препарата Венклекста до 1200 мг один раз в сутки на интервал QTc оценили в ходе открытого, неконтролируемого исследования с участием 176 пациентов. Было установлено, что препарат Венклекста не оказывает влияния на интервал QTc, и что экспозиция венетоклакса не связана с изменением интервала QTc.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После многократного приема внутрь максимальная концентрация венетоклакса в плазме крови (C_{max}) достигалась через 5–8 часов после приема препарата. При достижении

постоянной концентрации наблюдалось дозозависимое повышение значений AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время») венетоклакса в диапазоне доз 150–800 мг. При приеме препарата в дозе 400 мг в сутки вместе с пищей с низким содержанием жиров среднее значение ($\pm$ стандартное отклонение) $C_{\max}$ венетоклакса в постоянной концентрации составило $2,1 \pm 1,1$ мкг/мл, а AUC_{24} составило $32,8 \pm 16,9$ мкг $\times$ ч/мл.

Влияние приема пищи

По сравнению с приемом препарата натощак прием препарата вместе с пищей с низким содержанием жиров увеличивал экспозицию венетоклакса примерно в 3,4 раза, а прием препарата вместе с пищей с высоким содержанием жиров приводил к увеличению экспозиции примерно в 5,1–5,3 раза. Рекомендовано принимать венетоклакс во время еды (см. раздел 4.2.).

Распределение

Венетоклакс интенсивно связывается с белком плазмы человеческой крови, и в диапазоне концентраций 1–30 мкмоль/л (0,87–26 мкг/мл) несвязанная фракция не превышает 0,01 %. Среднее отношение концентрации препарата в крови и плазме крови составило 0,57. Популяционная оценка кажущегося объема распределения (V_{dss}/F) венетоклакса у пациентов варьировала в диапазоне 261–312 л.

Биотрансформация

В ходе исследований в условиях *in vitro* было установлено, что венетоклакс метаболизируется преимущественно под действием CYP3A4. M27 был идентифицирован как основной метаболит препарата в плазме крови, ингибирующее действие которого на BCL-2 по меньшей мере в 58 раз ниже такового, чем у венетоклакса в условиях *in vitro*.

Исследования взаимодействия в условиях *in vitro*

Одновременное применение с субстратами CYP и уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (UGT)

Результаты исследований в условиях *in vitro* указывают на то, что в клинически значимых концентрациях венетоклакс не ингибирует и не индуцирует секрецию CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. В условиях *in vitro* венетоклакс незначительно ингибирует секрецию CYP2C8, CYP2C9 и UGT1A1, однако предполагается, что препарат не вызывает клинически значимого ингибирования этих ферментов. Венетоклакс не ингибирует секрецию UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7.

Одновременное применение с субстратами/ингибиторами транспортеров

Венетоклакс является субстратом P-гр и BCRP, а также ингибитором P-гр и BCRP и слабым ингибитором OATP1B1 в условиях *in vitro* (см. раздел 4.5.). Предполагается, что в клинически значимых концентрациях венетоклакс не ингибирует OATP1B3, транспортер органических катионов типа 1 (OCT1) и типа 2 (OCT2), транспортер

органических анионов типа 1 (ОАТ1) и типа 3 (ОАТ3) и белки-переносчики: белок экстружии лекарственных средств и токсинов типа 1 (МАТЕ1) и типа 2К (МАТЕ2К).

Элиминация

В исследованной популяции пациентов конечный период полувыведения венетоклакса составлял примерно 26 часов. Было установлено, что венетоклакс накапливается в организме в минимальных количествах, при этом коэффициент накопления варьирует в диапазоне 1,30–1,44. После однократного приема внутрь 200 мг меченого радиоактивным изотопом [^{14}C] венетоклакса у здоровых добровольцев более 99,9 % дозы было восстановлено в кале и менее 0,1 % дозы выводилось из организма почками в течение 9 дней. Доля неизмененного венетоклакса составляла 20,8 % от введенной дозы меченого радиоактивным изотопом препарата, выведенного через кишечник. Фармакокинетические показатели венетоклакса не меняются со временем.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

На основании результатов популяционного анализа фармакокинетики, включавшего данные по 321 пациенту с легким нарушением функции почек ($\text{КК} \geq 60$ и < 90 мл/мин), 219 пациентам с умеренным нарушением функции почек ($\text{КК} \geq 30$ и < 60 мл/мин), 6 пациентам с тяжелым нарушением функции почек ($\text{КК} \geq 15$ и < 30 мл/мин) и 224 пациентам с нормальной функцией почек ($\text{КК} \geq 90$ мл/мин), было установлено, что воздействие венетоклакса у пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции почек аналогично таковому у пациентов с нормальной функцией почек. Фармакокинетика венетоклакса была изучена у 6 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в диализе. После однократного применения венетоклакса в дозе 100 мг показатели C_{max} и AUC несвязанного венетоклакса у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности в день без проведения диализа были сопоставимы с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек. Кроме того, во время диализа концентрация венетоклакса в плазме крови была сопоставима в образцах артериальной и венозной крови, что свидетельствует о том, что диализ не влияет на клиренс венетоклакса (см. раздел 4.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

На основании результатов популяционного анализа фармакокинетики, включавшего данные по 69 пациентам с легким нарушением функции печени, 7 пациентам с умеренным нарушением функции печени и 429 пациентам с нормальной функцией печени, было установлено, что концентрации венетоклакса у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени аналогичны таковым у пациентов с нормальной функцией печени. Легкое нарушение функции печени определяли как нормальный уровень общего билирубина и уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше верхней границы нормы (ВГН) или уровень общего билирубина в 1,0–1,5 раза выше ВГН; умеренное нарушение функции печени – как уровень общего билирубина в 1,5–3,0 раза выше ВГН, а тяжелое нарушение функции печени – как уровень общего билирубина в 3,0 раза выше ВГН.

В исследовании с участием пациентов с нарушением функции печени было установлено, что значения $C_{\max}$ и AUC венетоклакса у пациентов с легким (класс А по шкале Чайлд-Пью) или умеренным (класс В по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени аналогичны таковым у пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) среднее значение $C_{\max}$ венетоклакса аналогично таковому у пациентов с нормальной функцией печени, однако значение AUC венетоклакса было в 2,3–2,7 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2.).

Влияние возраста, пола и массы тела

На основании результатов популяционного анализа фармакокинетики было установлено, что возраст, пол и масса тела не оказывают влияния на скорость клиренса венетоклакса.

Дети

На основании результатов анализа популяционной фармакокинетики у пациентов детского возраста с рецидивирующими/рефрактерными злокачественными новообразованиями проведение дозирования по возрасту для пациентов младше 2 лет и дозирования по массе тела для пациентов 2 лет и старше обеспечит уровень воздействия венетоклакса в плазме крови, сопоставимый с таковым в различных подгруппах детей по возрасту и массе тела и сравнимый с прогнозируемым значением у взрослых пациентов, получающих венетоклакс в дозе 400 мг, что отражено в Таблице 11.

Таблица 11. Прогнозируемые значения воздействия венетоклакса у детей в разбивке по группам по возрасту и массе тела при применении дозы, эквивалентной применяемой у взрослых пациентов дозе 400 мг

Подгруппа пациентов детского возраста	От 1 до ≤ 3 месяцев	От 3 до ≤ 6 месяцев	От 6 месяцев в до ≤ 1 года	От 1 года до ≤ 2 лет	От 10 кг до ≤ 20 кг	От 20 кг до ≤ 30 кг	От 30 кг до < 45 кг	≥ 45 кг	Взрослые пациенты
Доза венетоклакса (мг)	15	40	100	150	200	250	300	400	400
AUC _{SS} * (сут × мкг/мл)	0,884 (0,29, 2,55)	0,835 (0,25, 2,41)	0,880 (0,32, 2,89)	0,758 (0,32, 2,43)	0,752 (0,25, 2,1)	0,874 (0,3, 2,57)	0,890 (0,32, 2,54)	0,933 (0,37, 2,54)	1,153 (0,5, 3,16)

*Медиана (95 % доверительный интервал)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Коповидон К 28

Полисорбат 80

Кремния диоксид коллоидный

Кальция гидрофосфат безводный

Натрия стеарилфумарат

Состав оболочки (для дозировок 10 и 100 мг):

Поливиниловый спирт

Титана диоксид

Макрогол 3350

Тальк

Оксид железа желтый E172

Состав оболочки (для дозировки 50 мг):

Поливиниловый спирт

Титана диоксид

Макрогол 3350

Тальк

Оксид железа желтый E172

Оксид железа красный

Оксид железа черный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Венклекста, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2 года.

Венклекста, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2 года.

Венклекста, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Венклекста, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги.

По 7 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

Венклекста, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги.

По 7 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

Венклекста, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги.

По 7 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

По 2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги.

По 7 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

По 4 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги.

По 7 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачке картонной, по 4 пачки картонные в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ЭббВи»

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1

Телефон: +7 495 258-42-77

Эл. почта: russia.info@abbvie.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь

ООО «ЭббВи»

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А»

Телефон: +7 495 258-42-77

Эл. почта: pv.russia.cis@abbvie.com

Республика Казахстан

Представительство компании «ЭббВи Биофармасьютикалс ГмбХ» в Республике Казахстан

Адрес: 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 28в, БЦ «Алатау Гранд»

Телефон: +7 727 222-14-81

Электронная почта: kz_ppd_pv@abbvie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Венклекста доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.