

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Венклекста**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР**

ЛП-004678

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Венклекста

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Венетоклакс

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

10 мг

Действующее вещество: венетоклакс 10,0 мг; *вспомогательные вещества:* коповидон К 28, полисорбат 80, кремния диоксид коллоидный, кальция гидрофосфат безводный, натрия стеарилфумарат, пленочное покрытие Опадрай II желтый (Opadry® II Yellow): поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, оксид железа желтый E172.

50 мг

Действующее вещество: венетоклакс 50,0 мг; *вспомогательные вещества:* коповидон К 28, полисорбат 80, кремния диоксид коллоидный, кальция гидрофосфат безводный, натрия стеарилфумарат, пленочное покрытие Опадрай II бежевый (Opadry® II Beige): поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, оксид железа желтый E172, оксид железа красный, оксид железа черный.

100 мг

Действующее вещество: венетоклакс 100,0 мг; *вспомогательные вещества:* коповидон К 28, полисорбат 80, кремния диоксид коллоидный, кальция гидрофосфат безводный, натрия стеарилфумарат, пленочное покрытие Опадрай II желтый (Opadry® II Yellow): поливиниловый

спирт, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, оксид железа желтый E172.

ОПИСАНИЕ

10 мг

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

50 мг

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

100 мг

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

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевые средства

АТХ КОД

L01XX52

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

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 хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), 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.

Фармакодинамическое действие

Электрофизиология сердца

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

Фармакокинетика

Всасывание

После многократного приема внутрь максимальная концентрация венетоклакса в плазме крови 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 значение AUC_{24} составило $32,8 \pm 16,9$ мкг•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 снижению экспозиции примерно в 5,1–5,3 раза. Рекомендовано принимать венетоклаксы во время еды (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Распределение

Венетоклаксы интенсивно связываются с белком плазмы человеческой крови; и в диапазоне концентраций 1–30 мкмоль (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 ($V_{d_{ss}}/F$) венетоклакса у пациентов варьировала в диапазоне 261–312 л.

Биотрансформация

В ходе исследований в условиях *in vitro* было установлено, что венетоклаксы метаболизируются, преимущественно, под действием фермента P450 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 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-gp и BCRP, а также ингибитором P-gp и BCRP и слабым ингибитором OATP1B1 (белок-транспортер органических анионов) в условиях *in vitro* (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*). Предполагается, что в клинически значимых концентрациях венетоклакс не ингибирует OATP1B3, OCT1 (транспортер органических катионов), OCT2, OAT1, OAT3 и белки-переносчики: MATE1 и MATE2K.

Выведение

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 меченного радиоактивным изотопом [¹⁴C] венетоклакса здоровыми добровольцами 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 меченного радиоактивным изотопом препарата, выведенного через кишечник. Фармакокинетические показатели венетоклакса не меняются со временем.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

На основании результатов популяционного анализа фармакокинетики, включавшего данные по 238 пациентам с легким нарушением функции почек (КК (клиренс креатинина) ≥ 60 и < 90 мл/мин), 92 пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК ≥ 30 и < 60 мл/мин) и

220 пациентам с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мл/мин), было установлено, что воздействие венетоклакса у пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек аналогично таковому у пациентов с нормальной функцией почек. Фармакокинетику венетоклакса не изучали у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) или пациентов на диализе (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Нарушение функции печени

На основании результатов популяционного анализа фармакокинетики, включавшего данные по 88 пациентам с легким нарушением функции печени, 10 пациентов с умеренным нарушением функции печени и 453 пациентов с нормальной функцией печени, было установлено, что значения экспозиции 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 аспартаттрансаминазы (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. Фармакокинетику венетоклакса не изучали у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел *Способ применения и дозы*).

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.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Препарат Венклекста в комбинации с ритуксимабом показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), по крайней мере, с одной предшествующей линией терапии.

Препарат Венклекста показан в качестве монотерапии для лечения ХЛЛ

- с 17p-делецией или TP53-мутацией у взрослых пациентов, которым лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора не подходит или не показало ожидаемого результата.
- без 17p-делеции или TP53-мутации у взрослых пациентов, не ответивших на химиоиммунотерапию и лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Одновременное применение мощных ингибиторов СУРЗА в начале лечения и фазе титрации дозы (см. разделы *Способ применения и дозы* и *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).
- Одновременное применение препаратов, в состав которых входит экстракт зверобоя (см. разделы *Особые указания* и *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Совместное применение венетоклакса с субстратами P-gp (P-гликопротеин) или BCRP (белок резистентности рака молочной железы) с узким терапевтическим индексом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Женщины детородного возраста / методы контрацепции у женщин

Женщинам следует избегать наступления беременности в период лечения препаратом Венеклекста 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 не известно, 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.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли венетоклакс или его метаболиты в грудное молоко.

Нельзя исключать риска для ребенка, который находится на грудном вскармливании.

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.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

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 *Фармакокинетические свойства*). Не допускается разжевывать, измельчать или разламывать таблетки для облегчения проглатывания.

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

В период лечения венетоклаксом следует избегать употребления продуктов, содержащих грейпфрут, померанец и звездноплодный частуховидный (карамболу) (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Дозы

Титрация дозы

Начальная доза составляет 20 мг препарата Венклекста один 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

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

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

Доза препарата Венклекста после титрации в сочетании с ритуксимабом

Рекомендуемая доза венетоклакса в сочетании с ритуксимабом составляет 400 мг 1 раз в сутки. Ритуксимаб необходимо принимать после завершения фазы титрации дозы и получения рекомендуемой суточной дозы венетоклакса 400 мг в течение 7 дней.

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

Доза препарата Венклекста для монотерапии после титрации

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

Изменение дозы при синдроме лизиса опухоли

Если у пациента наблюдаются изменения в биохимическом составе крови, указывающие на СЛО, 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. В случае появления клинических признаков СЛО или изменений биохимического состава крови, на устранение которых может потребоваться более 48 часов, лечение следует возобновить в более низкой дозе (см. таблицу 2). При возобновлении лечения после прекращения приема препарата в связи с развившимся СЛО необходимо следовать инструкциям по профилактике синдрома лизиса опухоли (см. раздел *Особые указания*).

Изменение дозы при других токсических явлениях

Лечение препаратом Венклекста должно быть приостановлено при выявлении любых негематологических токсических явлений 3 или 4 степени тяжести, нейтропении 3 или 4 степени

тяжести, которая сопровождается инфекционным процессом или повышением температуры, или гематологических токсических явлений 4 степени тяжести за исключением лимфопении. После уменьшения тяжести токсических явлений до 1 степени или исходного уровня (выздоровление) терапию венетоклаксом можно возобновить в той же дозе. В случае рецидива токсического явления или при возникновении любого другого нежелательного явления, а также при каждом возобновлении лечения препаратом Венклекста после устранения токсических явлений необходимо следовать указаниям по снижению дозы, приведенным в таблице 2. 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, можно рассмотреть возможность прекращения терапии венетоклаксом.

Таблица 2: Изменение 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 титрации дозы или более 2 недель **после завершения стадии титрации дозы**, следует провести повторную оценку риска СЛЮ для определения необходимости возобновить лечение в более низкой дозе (например, все или некоторые уровни титрации дозы; см. таблицу 2).

Изменение дозы при применении ингибиторов СУР3А

Одновременное применение препарата Венклекста и мощных или умеренных ингибиторов СУР3А увеличивает экспозицию венетоклакса и может привести к повышению риска развития СЛЮ в начале лечения и в фазе титрации дозы и развитию других токсических явлений (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Фаза начала лечения и титрации дозы

Противопоказано одновременное применение препарата Венклекста и мощных ингибиторов СYP3A в начале лечения и фазе титрации дозы (см. разделы *Противопоказания*, *Особые указания* и *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Следует избегать одновременного применения препарата Венклекста и умеренных ингибиторов СYP3A в начале лечения и фазе титрации дозы. Необходимо рассмотреть возможность применения альтернативных вариантов лечения. Если пациенту показано применение умеренного ингибитора СYP3A, начальная и титрация дозы должны быть снижены, по меньшей мере, на 50 %. У этих пациентов следует более тщательно отслеживать признаки развития токсических явлений (см. разделы *Особые указания* и *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

После завершения фазы титрации дозы

У пациентов, принимающих постоянную суточную дозу препарата Венклекста следует избегать применения ингибиторов СYP3A или следует снизить дозу венетоклакса на 50 % при одновременном применении умеренных ингибиторов СYP3A и на 75 % — при одновременном применении мощных ингибиторов СYP3A. У этих пациентов следует вести более тщательный мониторинг на предмет признаков токсических явлений, и им может потребоваться дополнительная коррекция дозы. 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 *Особые указания* и *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Пропущенная доза

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.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) коррекции дозы не требуется (см. раздел *Фармакодинамические свойства*).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой или средней степенью нарушения функции почек (значения КК в диапазоне ≥ 30 мл/мин – < 90 мл/мин) не требуется коррекции дозы (см. раздел *Фармакокинетические свойства*). У пациентов со сниженной функцией почек (КК < 80 мл/мин) в начале лечения и фазе титрования дозы может потребоваться более интенсивная профилактика и мониторинг для снижения риска развития СЛЮ (см. раздел *Особые указания*). У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин) и у пациентов на диализе безопасность применения препарата не установлена, и для этих пациентов рекомендованная доза не определена. Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции почек препарат Венклекста назначают только в том случае, если польза лечения перевешивает связанные с ним риски, и, принимая во внимание повышенный риск развития СЛЮ, у таких пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет появления признаков токсических явлений (см. раздел *Особые указания*). Принимая во внимание незначительное выведение венетоклакса через почки, не ожидается какого-либо значительного изменения экспозиции венетоклакса у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (см. раздел *Фармакокинетика*).

Нарушение функции печени

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не рекомендовано корректировать дозу, у этих пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсических явлений в начале терапии и фазе титрации дозы (см. раздел *Побочное действие*).

Безопасность применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не установлена. Препарат Венклекста противопоказан у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения препарата Венклекста у детей в возрасте до 18 лет не установлены, поэтому применение противопоказано.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Венклекста основывается на данных клинических исследований с участием **490 пациентов с ХЛЛ**, в которых сравнивали лечение венетоклаксом в сочетании с ритуксимабом или в качестве монотерапии. **Анализ безопасности включал пациентов из одного исследования III фазы, двух исследований II фазы и одного исследования I фазы.** В ходе контролируемого рандомизированного исследования с участием **194 пациентов,**

которые раньше получали лечение по поводу ХЛЛ, оценивалось применение венетоклакса в сочетании с ритуксимабом. Монотерапия венетоклаксом изучалась в ходе исследований II и I фаз с участием 296 пациентов, ранее получавших лечение по поводу ХЛЛ, в том числе 188 пациентов с делецией 17p и 92 пациентов, не ответивших на терапию ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) любой степени у пациентов, получавших препарат Венклекста в сочетании с 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 ($\geq 2\%$) у пациентов, получавших препарат Венклекста, были пневмония, фебрильная нейтропения и СЛО.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

В таблице 3 представлен обзор зарегистрированных показателей частоты нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на фоне приема препарата Венклекста. Ниже приведен список нежелательных реакций, сгруппированных согласно классу систем органов по MedDRA и частоте встречаемости. Частота встречаемости нежелательных реакций определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не поддается оценке на основании имеющихся данных). Во всех группах, сформированных по частоте встречаемости, побочные эффекты приведены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 3: Нежелательные лекарственные реакции, которые наблюдались у пациентов с ХЛЛ, получавших лечение препаратом Венклекста

Класс систем органов	Частота (все степени тяжести)^a	Нежелательные реакции	Степень тяжести $\geq 3^a$
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто	Инфекция верхних дыхательных путей	—
	Часто	Инфекция мочевыводящих путей	Пневмония Инфекция мочевыводящих путей Инфекция верхних

			дыхательных путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения Анемия	Нейтропения Анемия
	Часто	Фебрильная нейтропения Лимфопения	Фебрильная нейтропения Лимфопения
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Гиперфосфатемия	
	Часто	Синдром лизиса опухоли Гиперкалиемия Гиперурикемия Гипокальциемия	Синдром лизиса опухоли Гиперкалиемия Гиперфосфатемия Гипокальциемия
	Нечасто	—	Гиперурикемия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея Рвота Тошнота Запор	Диарея Рвота Тошнота
	Нечасто	—	Запор
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Утомляемость	
	Часто	—	Утомляемость
Результаты лабораторных и инструментальных исследований	Часто	Повышение уровня креатинина в крови	
	Нечасто	—	Повышение уровня креатинина в крови

^a в клинических исследованиях фиксировались нежелательные явления с наиболее высокой частотой встречаемости.

Прекращение лечения и снижение дозы из-за развития НЛР

В клиническом исследовании, из-за нежелательных реакций лечение было прекращено у 16 % пациентов, получающих лечение комбинированной терапией венетоклакса и ритуксимаба.

В клинических исследованиях, из-за нежелательных реакций лечение было прекращено у 9 % пациентов, получающих монотерапию венетоклаксом.

Снижение дозы по причине развития нежелательных реакций наблюдалось у 15 % пациентов, получавших лечение венетоклаксом в сочетании с ритуксимабом в ходе клинического исследования, и 12 % пациентов, получавших лечение венетоклаксом в качестве монотерапии.

В ходе исследования 71 % пациентов, получавших лечение венетоклаксом в сочетании с ритуксимабом, были вынуждены временно прервать лечение по причине развития нежелательных реакций. Наиболее распространенной нежелательной реакцией, которая привела к изменению дозы венетоклакса, была нейтропения (43 %).

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром лизиса опухоли

При лечении препаратом Венклекста синдром лизиса опухоли является важным выявленным риском. В начальных исследованиях 1 фазы по подбору дозы с более короткой (2–3 недели) фазой титрации 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 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 титрации дозы (см. раздел *Способ применения и дозы*).

У 122 пациентов с ХЛЛ, начавших лечение с суточной дозы 20 мг, которая в течение 5 недель была повышена до суточной дозы 400 мг, частота СЛО составила 3 %. 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 III 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, описанные в разделе *Способ применения и дозы* и *Особые указания* (см. раздел *Способ применения и дозы* и *Особые указания*). Все случаи СЛО возникали в ходе фазы титрации дозы венетоклакса и были купированы в течение двух дней. Все 6 пациентов завершили фазу титрации 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 титрации дозы и мер по профилактике и контролю СЛО (см. раздел *Способ применения и дозы* и *Особые указания*). Частота отклонений лабораторных показателей от нормы ≥ 3 -й степени тяжести, связанных с СЛО, составляли 1 % для гиперкалиемии, 1 % для гиперфосфатемии и 1 % для гиперурикемии.

Нейтропения

Установлен риск развития нейтропении при приеме препарата Венклекста. 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). Клинические осложнения нейтропении, включая фебрильную нейтропению, инфекции ≥ 3 степени тяжести и серьезные инфекции, наблюдались с меньшей частотой у пациентов, получавших венетоклакс в сочетании с ритуксимабом, по сравнению с пациентами, получавшими бендамустин в сочетании с ритуксимабом: частота развития фебрильной нейтропении — 4 % по сравнению с 10 %, частота развития инфекций ≥ 3 -й степени тяжести — 18 % по сравнению с 23 %, серьезных инфекций — 21 % по сравнению с 24 %.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Для венетоклакса не существует специального антидота. Пациентов, принявших чрезмерную дозу препарата, следует тщательно обследовать и назначить им соответствующее поддерживающее лечение. В течение фазы титрации 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 *Способ применения и дозы*). Принимая во внимание большой объем распределения венетоклакса и его значительное связывание с белками, представляется маловероятным, что диализ приведет к существенному выведению венетоклакса из организма.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Венетоклакс метаболизируется, преимущественно, под действием фермента СУР3А.

Препараты, способные повысить концентрации венетоклакса в плазме крови

Ингибиторы СУР3А

У 11 пациентов одновременное применение кетоконазола 400 мг/сут, мощного ингибитора СУР3А, Р-gp и BCRP, в течение 7 дней привело к увеличению значения C_{\max} венетоклакса в 2,3 раза и значения AUC_{∞} — в 6,4 раза.

Совместное применение 50 мг ритонавира один раз в сутки и сильных ингибиторов СУР3А, Р-гликопротеида и ингибиторов OATP1B1/B3 в течение 14 дней шестью здоровыми добровольцами увеличило C_{\max} в 2,4 раза и AUC в 7,9 раз.

Предполагается, что одновременное применение венетоклакса и других мощных ингибиторов СУР3А4 может привести к увеличению значения AUC венетоклакса в среднем в 5,8–7,8 раза.

Противопоказано одновременное применение венетоклакса и мощных ингибиторов СУР3А (например, кетоконазола, ритонавира, кларитромицина, итраконазола, вориконазола, позаконазола) в начале лечения и фазе титрации дозы ввиду повышенного риска развития СЛЮ (см. раздел *Противопоказания*).

В начале лечения и фазе титрации дозы следует избегать одновременного применения венетоклакса и умеренных ингибиторов СУР3А (например, эритромицина, ципрофлоксацина, дилтиазема, флуконазола, верапамила). Необходимо рассмотреть возможность применения альтернативных вариантов лечения. Если пациенту показано лечение умеренными ингибиторами СУР3А, начальную и фазу титрации дозы венетоклакса (см. раздел *Способ применения и дозы*)

необходимо снизить, по меньшей мере, на 50 %. У таких пациентов следует более тщательно отслеживать признаки и симптомы развития СЛО.

У пациентов, завершивших фазу титрации дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить на 50 % при одновременном применении умеренных ингибиторов СYP3A и на 75 % — при одновременном применении мощных ингибиторов СYP3A. У этих пациентов следует вести более тщательный мониторинг на предмет признаков токсических явлений, и им может потребоваться дополнительная коррекция дозы. 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 *Способ применения и дозы*).

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

Ингибиторы P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

Венетоклакс является субстратом для P-gp и BCRP. У 11 здоровых добровольцев одновременное однократное введение 600 мг рифампина, ингибитора P-gp, вызвало повышение значения C_{\max} венетоклакса на 106 % и значения AUC_{∞} — на 78 %. Следует избегать одновременного применения венетоклакса и ингибиторов P-gp и BCRP в начале лечения и фазе титрации дозы; если пациентам показано лечение ингибиторами P-gp и BCRP, у таких пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет признаков токсических явлений (см. раздел *Особые указания*).

Препараты, способные снизить концентрации венетоклакса в плазме крови

Индукторы СYP3A

У 10 здоровых добровольцев одновременное применение рифампина 600 мг/сут, мощного индуктора СYP3A, в течение 13 дней привело к снижению значения C_{\max} венетоклакса на 42 % и значения AUC_{∞} — на 71 %. Следует избегать одновременного применения препарата Венклекста и мощных индукторов СYP3A (например, карбамазепина, фенитоина, рифампина) или умеренных индукторов СYP3A (например, бозентана, эфавиренза, этравирин, 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 *Противопоказания*).

Азитромицин

При совместном применении венетоклакса и азитромицина уменьшается C_{\max} венетоклакса на 25% и AUC на 35%. Коррекция 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 инструкции по применению 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 400 мг и варфарина 5 мг привело к увеличению значения C_{\max} и значения AUC_{∞} 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-gp, BCRP и OATP1B1

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

Если показано применение субстрата P-gp или BCRP с узким терапевтическим индексом, лечение следует назначать с осторожностью. Интервал между приемом внутрь субстратов P-gp 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 ОАТР) и венетоклакса рекомендуется проводить тщательный мониторинг токсичных явлений, связанных со статинами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Синдром лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли, включая случаи со смертельным исходом, наблюдался у пациентов, с высокой опухолевой нагрузкой, которые ранее получили лечение ХЛЛ при применении препарата Венклекста.

Препарат Венклекста может вызвать быстрое уменьшение опухоли, создавая, тем самым, риск развития СЛО в начальной 5-недельной фазе титрации 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. Пациенты с большой опухолевой нагрузкой (например, любой лимфатический узел диаметром не менее 5 см или значение АЧЛ не ниже $25 \times 10^9/\text{л}$) подвержены более высокому риску развития СЛО в начале терапии венетоклаксом. Пониженная функция почек (значение КК <80 мл/мин) еще больше повышает риск развития СЛО. У пациентов следует оценить риск развития СЛО и назначить им соответствующую профилактику СЛО, включая гидратацию и гипоурикемические препараты. Следует проводить мониторинг биохимического анализа крови и безотлагательно устранять выявленные отклонения. При необходимости следует прекратить лечение (см. раздел *Способ применения и дозы*). По мере увеличения общего риска следует повысить интенсивность мер профилактики СЛО (внутривенная гидратация, частый мониторинг, госпитализация). Необходимо следовать указаниям, которые приведены в подразделе *Профилактика синдрома лизиса опухоли* (см. ниже).

Одновременное применение препарата Венклекста и мощных или умеренных ингибиторов СУРЗА увеличивает экспозицию венетоклакса и может привести к повышению риска развития СЛО в начале лечения и фазе титрации дозы (см. разделы *Способ применения и дозы* и *Противопоказания*). Ингибиторы Р-gp или BCRP также могут увеличить экспозицию венетоклакса (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Профилактика синдрома лизиса опухоли

Препарат Венклекста может вызвать быстрое уменьшение опухоли, создавая, тем самым, риск развития СЛО в начальной 5-недельной фазе титрации 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 развития СЛО может постепенно снижаться по мере уменьшения опухолевой нагрузки в ходе лечения венетоклаксом.

Перед началом терапии венетоклаксом у всех пациентов должна быть проведена оценка опухолевой нагрузки, включая рентгенологическое обследование (например, КТ). Необходимо провести биохимический анализ крови (калий, мочевиная кислота, фосфор, кальций и креатинин) и устранить выявленные отклонения от нормы. Необходимо принять меры профилактики, описанные в разделе *Способ применения и дозы*. По мере повышения общего риска меры профилактики должны стать более интенсивными.

Нейтропения

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших венетоклак в составе комбинированной терапии и при монотерапии, наблюдалась нейтропения 3 и 4 степени тяжести. 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 *Способ применения и дозы*). В случае возникновения любых признаков инфекции необходимо рассмотреть возможность применения поддерживающих мер, включая применение противомикробных препаратов.

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 СYP3A

Одновременное применение индукторов СYP3A4 может привести к снижению экспозиции венетоклакса и последующему риску недостаточной эффективности терапии. Следует избегать одновременного применения венетоклакса и мощных или умеренных индукторов СYP3A4 (см. разделы *Противопоказания* и *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Применение у женщин детородного возраста

В период применения венетоклакса женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции (см. раздел *Применение при беременности и в период грудного вскармливания*).

Гидратация

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

лечения и в течение всей фазы титрации 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 СЛЮ 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 СЛЮ должны принимать гипоурикемические препараты в течение 2–3 дней перед началом лечения венетоклаксом и в течение всей фазы титрации 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 титрации.

После приема первой дозы: у пациентов, подверженных высокому риску развития СЛЮ, биохимический анализ крови необходимо проводить через 6–8 часов и 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 СЛЮ.

Госпитализация

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки 10 мг

По 2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги. По 7 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Таблетки 50 мг

По 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги. По 7 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Таблетки 100 мг

По 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги. По 7 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

По 2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги. По 7 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

По 4 таблетки, покрытые пленочной оболочкой в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги. По 7 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачке картонной, по четыре пачки картонные в пачке картонной.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С. Хранить в местах, недоступных для детей.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ЭббВи»

125047, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель готовой лекарственной формы

ЭббВи Айрлэнд НЛ Б.В.

Манорхамилтон Роуд, Слайго, Ирландия / Manorhamilton Road, Sligo, Ireland

Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества

ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия

Кноллштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия / Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, УПОЛНОМОЧЕННОЙ ПРИНИМАТЬ ПРЕТЕНЗИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ:

ООО «ЭббВи»

125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7,

БЦ «Белые Сады», здание «А»

тел. (495) 258 42 77

факс (495) 258 42 87

Менеджер по регуляторным вопросам

ООО «ЭббВи», Россия



Ситуха С.Н.

CCDS04961217