

Венклекста

Venclexta (Венетоклакс)

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)

- в комбинации с обинутузумабом для лечения взрослых пациентов с ранее не леченым ХЛЛ;
- в комбинации с ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, по крайней мере, с одной предшествующей линией терапии;
- 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;
- в качестве монотерапии для лечения ХЛЛ 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)

- в комбинации с азациитидином или 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.

Владелец **регистрационного**
удостоверения:

ЭббВи, ООО (Россия)

Произведено:

AbbVie Ireland NL, B.V. (Ирландия)

Первичная упаковка:

AbbVie Deutschland, GmbH & Co.KG (Германия)

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

AbbVie Deutschland, GmbH & Co.KG (Германия) или ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА, ОАО (Россия)

Контакты для обращений:

ЭббВи ООО (Россия)

Код АТХ: L01XX52 (Venetoclax)

Активное вещество: венетоклакс (venetoclax) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Лекарственные формы

Таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 14 шт. рег. №: ЛП-004678 от 02.02.18 — Действующее Дата перерегистрации: 09.01.19
Таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг: 7 шт. рег. №: ЛП-004678 от 02.02.18 — Действующее Дата перерегистрации: 09.01.19
Таб., покр. пленочной оболочкой, 100 мг: 7, 14 или 112 шт. рег. №: ЛП-004678 от 02.02.18 — Действующее Дата перерегистрации: 09.01.19

Форма выпуска, упаковка и состав

препарата Венклекста

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

	1 таб.
венетоклакс	10 мг

Вспомогательные вещества: коповидон K28, 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.

2 шт. — блистеры из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги (7) — пачки картонные.

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

	1 таб.
венетоклакс	50 мг

Вспомогательные вещества: коповидон K28, 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.

1 шт. — блистеры из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги (7) — пачки картонные.

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

	1 таб.
венетоклакс	100 мг

Вспомогательные вещества: коповидон K28, 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.

1 шт. — блистеры из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги (7) — пачки картонные.

2 шт. — блистеры из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги (7) — пачки картонные.

4 шт. — блистеры из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги (7) — пачки картонные (4) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Механизм действия

Венетоклакс — 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 BH3 белков BCL-2, замещая проапоптозные белки наподобие BIM, содержащие BH3-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 1 раз/сут на интервал QT_c оценили в ходе открытого, неконтролируемого исследования с участием 176 пациентов. Было установлено, что препарат Венлекста не оказывает влияния на интервал QT_c, и что экспозиция венетоклакса не связана с изменением интервала QT_c.

Фармакокинетика

Всасывание

После многократного приема внутрь C_{max} венетоклакса в плазме крови достигалась через 5-8 ч после приема препарата. При достижении постоянной концентрации наблюдалось дозозависимое повышение значений AUC венетоклакса в диапазоне доз 150-800 мг. При приеме препарата в дозе 400 мг/сут вместе с пищей с низким содержанием жиров среднее значение ($\pm$ стандартное отклонение) C_{max} венетоклакса в постоянной концентрации составило 2.1 ± 1.1 мкг/мл, а значение AUC₂₄ составило 32.8 ± 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 снижению экспозиции примерно в 5.1-5.3 раза. Рекомендовано принимать венетоклакс во время еды (см. раздел «Режим дозирования»).

Распределение

Венетоклакс интенсивно связывается 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.

Метаболизм

В ходе исследований в условиях *in vitro* было установлено, что венетоклакс метаболизируется 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-гр и BCRP, а также ингибитором P-гр и BCRP и слабым ингибитором OATP1B1 (белок транспортер органических анионов) в условиях *in vitro*. 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 $T_{1/2}$ венетоклакса составлял примерно 26 ч. 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 [^{14}C] 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% введенной дозы меченного 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 238 пациентам с легким нарушением функции почек ($КК \geq 60$ и < 90 мл/мин), 92 пациентам с умеренными нарушениями функции почек ($КК \geq 30$ и < 60 мл/мин) и 220 пациентам с нормальной функцией почек ($КК \geq 90$ 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 «Режим дозирования»).

Нарушение функции печени. На основании результатов популяционного анализа фармакокинетики, включавшего данные по 74 пациентам с легким нарушением функции печени, 7 пациентам с умеренным нарушением функции печени и 442 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 АСТ выше ВГН или уровень общего билирубина в 1-1.5 раза выше ВГН; умеренное нарушение функции печени — как уровень общего билирубина в 1.5-3 раза выше ВГН, а тяжелое нарушение функции печени — как уровень общего билирубина в 3 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 «Режим дозирования»).

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 препарата Венклекста

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)

- в комбинации с обинутузумабом для лечения взрослых пациентов с ранее не леченым ХЛЛ;
- в комбинации с ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, по крайней мере, с одной предшествующей линией терапии;
- 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;
- в качестве монотерапии для лечения ХЛЛ 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)

- в комбинации с азацитидином или 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.

Режим дозирования

Лечение венетоклаксом начинают и проводят под контролем врача с опытом применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Препарат предназначен для приема внутрь. Пациентам следует объяснить,

что они должны принимать препарат 1 раз/сут 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 «Фармакокинетика»). 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 звездоплодник частуховидный (карамболу). (см. раздел «Лекарственное взаимодействие»).

Хронический лимфоцитарный лейкоз

Повышение дозы

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

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

Таблица 1. Схема повышения дозы для пациентов с ХЛЛ

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).

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 обинутузумаба	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		Начать прием Венклекста в течение 5 недель, согласно схеме повышения дозы (таблица 1) и продолжать до 28 дня 2 цикла	
Цикл 2	1 день	1000 мг	
28 день			
Цикл 3-6	1 день	1000 мг	400 мг 1 раз/сут 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/сут.

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 в/в 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/сут. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или дальнейшей непереносимости лечения пациентом.

Острый миелоидный лейкоз

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. Прием азацитидина или децитабина или цитарабина в низких дозах, необходимо начинать с первого дня терапии.

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

Пропущенная доза

Если пациент опаздывает с приемом дозы венетоклакса не более чем на 8 ч 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 ч, 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

Хронический лимфоцитарный лейкоз

Может потребоваться временное прекращение терапии препаратом Венклекста и/или снижение дозы препарата (см. таблицу 3). Для пациентов, у которых прерывание терапии составило более 1 недели в течение первых 5 недель схемы повышения дозы или более 2 недель после завершения стадии повышения дозы, следует провести повторную оценку риска СЛО 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

Состояние	Встречаемость	Действия
<i>СЛО</i>		

Изменения химического состава крови или симптомы, схожие с СЛО	Любая	Пациент должен пропустить следующую суточную дозу венетоклакса. Если в течение 24-48 ч после приема последней дозы выявленные отклонения удастся устранить, лечение венетоклаксом можно возобновить в той же дозе.
В случае появления изменений биохимического состава крови, на устранение которых может потребоваться более 48 ч, 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 гематологическая токсичность 4 степени (за исключением лимфопении)	Впервые	Прекратить терапию. Для уменьшения риска развития нейтропии 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 (выздоровление) терапию венетоклаксом можно возобновить в той же дозе.
Второй и последующий случаи	Прекратить терапию. Возможно введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (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 СЛО был определен как лабораторный СЛО с клиническими последствиями, такими как острая почечная недостаточность, аритмия или внезапная смерть и/или судороги.

Таблица 4. Коррекция дозы при СЛО 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 5 недель повышения дозы или более 2 недель после завершения стадии повышения дозы, следует провести повторную оценку риска СЛО для

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

Острый миелоидный лейкоз

Количество лейкоцитов перед началом терапии венетоклаксом у всех пациентов должно быть $<25 \times 10^9/\text{л}$, может потребоваться циторедукция перед началом терапии.

Необходим частый контроль показателей общего анализа крови на предмет цитопении.

Для предотвращения развития некоторых побочных реакций может потребоваться временное прекращение или отмена терапии препаратом Венклекста. В таблице 5 приведены рекомендации по коррекции дозы в случае гематологической токсичности.

Таблица 5. Рекомендации по коррекции дозы при токсических явлениях^a

Нежелательная реакция	Возникновение	Коррекция терапии
<i>Гематологическая токсичность</i>		

Нейтропения 4 степени тяжести при наличии или отсутствии лихорадки или инфекции; или тромбоцитопения 4 степени тяжести	Появление до достижения ремиссии	Необходимо переливание крови, назначение профилактических и терапевтических противoinфекционных лекарственных препаратов. В большинстве случаев не следует прерывать одновременный прием препарата Венклекста и азациитидина или децитабина или цитарабина в низких дозах из-за риска развития цитопении до достижения ремиссии.
---	---	--

Первое появление после достижения ремиссии продолжительностью не менее 7 дней	Необходимо отложить последующий цикл комбинированной терапии препаратом Венклекста и азацитидином и децитабином или цитарабином в низких дозах и провести контроль числа форменных элементов крови. Возможно введение Г- КСФ в случае клинической необходимости при нейтропении. После уменьшения тяжести токсических явлений до 1 или 2 степени терапию венетоклаксом можно возобновить в той же дозе в комбинации с азацитидином или децитабином или цитарабином в низких дозах.
--	--

Повторное появление после достижения ремиссии продолжительностью 7 дней или более	Необходимо отложить последующий цикл комбинированной терапии препаратом Венклекста и азацитидином или децитабином или цитарабином в низких дозах и провести контроль числа форменных элементов крови. Возможно введение Г-КСФ в случае клинической необходимости при нейтропении. После уменьшения тяжести токсических явлений до 1 или 2 степени терапию венетоклаксом можно возобновить в той же дозе продолжительностью терапии, сокращенной на 7 дней для каждого последующего цикла терапии.	
--	--	--

^a Нежелательные реакции были оценены в соответствии с критериями шкалы NCI CTCAE версии 4.0.

Коррекция дозы при применении ингибиторов CYP3A

Одновременное применение препарата Венклекста и мощных или умеренных ингибиторов CYP3A увеличивает экспозицию венетоклакса ($C_{\max}$ и AUC) и

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

Для пациентов с ХЛЛ: противопоказано одновременное применение препарата Венклекста и мощных ингибиторов СYP3A в начале лечения и фазе повышения дозы (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания» и «Лекарственное взаимодействие»)..

Для пациентов с ОМЛ: одновременное применение препарата Венклекста и мощных ингибиторов СYP3A в начале лечения и 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 «Особые указания» и «Лекарственное взаимодействие»).

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 «Лекарственное взаимодействие»).

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

Ингибитор/препарат	Фаза начала лечения и повышения дозы	Постоянная суточная доза (после фазы повышения дозы)^a	
Мощные ингибиторы СYP3A	ХЛЛ	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	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 СYP3A	Дозу венетоклакса следует снизить, как минимум, на 50%		
Ингибиторы P-гр			

^a Пациентам с ХЛЛ следует избегать одновременного применения препарата Венклекста умеренных ингибиторов СYP3A. Необходимо рассмотреть возможность применения альтернативных вариантов лечения или снизить дозу венетоклакса, как указано в таблице 6.

Пациенты пожилого возраста

ХЛЛ

В ходе 3 открытых исследований с участием 352 пациентов с ХЛЛ, которые получали терапию препаратом Венклекста в качестве монотерапии, 57% пациентов (201/352) были в возрасте ≥ 65 лет и 18% пациентов (62/352) были ≥ 75 лет. Не было выявлено клинически значимых различий в профиле безопасности и эффективности между старшей возрастной группой и более молодой группой пациентов в исследовании в составе комбинированной терапии и в исследованиях, где венклекста применялась в качестве монотерапии.

В ходе клинического исследования препарата Венклекста с азацидином с участием 84 пациентов 96% были ≥ 65 лет и 50% были ≥ 75 лет. В ходе клинического исследования препарата Венклекста в комбинации с децитабином с участием 31 пациента 100% пациентов были ≥ 65 лет и 26% были ≥ 75 лет. В ходе клинического исследования препарата Венклекста в комбинации с низкими дозами цитарабина с участием 82 пациента 98% пациентов были ≥ 65 лет и 49% пациентов были ≥ 75 лет.

Данные о безопасности и эффективности представлены в разделе «Побочное действие». Не было выявлено клинически значимых различий в профиле безопасности и эффективности между старшей возрастной группой и более молодой группой пациентов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой или средней степенью нарушения функции почек (значения КК в диапазоне ≥ 30 - <90 мл/мин) не требуется коррекции дозы (см. раздел «Фармакокинетика»). У пациентов со сниженной функцией почек (КК < 30 мл/мин) в начале лечения и фазе титрования дозы может потребоваться более интенсивная профилактика и мониторинг для снижения риска развития СЛО (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 СЛО, у таких пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет появления признаков токсических явлений. 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»).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Применение у детей

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

Побочное действие

Резюме профиля безопасности для пациентов с ХЛЛ

Общий профиль безопасности препарата Венклекста основывается на данных клинических исследований с участием 758 пациентов с ХЛЛ, 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, оценивалось применение венетоклакса в сочетании с обинутузумабом. В ходе контролируемого рандомизированного исследования с участием 194 пациентов, которые ранее получали лечение по поводу ХЛЛ, 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, в т.ч. 212 пациентов с делецией 17p и 146 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 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 ($\geq 2\%$) у пациентов, получавших препарат Венклекста в сочетании с обинутузумабом или ритуксимабом, были пневмония, сепсис, фебрильная нейтропения и СЛО. Самыми частыми серьезными нежелательными реакциями ($\geq 2\%$) у пациентов, получавших препарат Венклекста в качестве монотерапии, были пневмония и фебрильная нейтропения.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

В таблице 7 представлен обзор зарегистрированных показателей частоты нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на фоне приема препарата Венклекста в качестве монотерапии или в сочетании с обинутузумабом или ритуксимабом. 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 7. Нежелательные лекарственные реакции, которые наблюдались у пациентов с ХЛЛ, получавших лечение препаратом Венклекста

Частота (все степени тяжести)^a	Нежелательные реакции	Степень тяжести $\geq 3^a$
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>		
Очень часто	Пневмония Инфекция верхних дыхательных путей	—

Часто	Сепсис Инфекция мочевыводящих путей	Сепсис Пневмония Инфекция мочевыводящих путей Инфекция верхних дыхательных путей
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Очень часто	Нейтропения Анемия	Нейтропения Анемия
Часто	Фебрильная нейтропения Лимфопения	Фебрильная нейтропения Лимфопения
<i>Со стороны обмена веществ</i>		
Очень часто	Гиперфосфатемия	
Часто	Синдром лизиса опухоли Гиперкалиемия Гиперурикемия Гипокальциемия	Синдром лизиса опухоли Гиперкалиемия Гиперфосфатемия Гипокальциемия Гиперурикемия
<i>Со стороны ЖКТ</i>		
Очень часто	Диарея Рвота Тошнота Запор	Диарея Рвота Тошнота
Нечасто	–	Запор
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		
Очень часто	Утомляемость	–
Часто	–	Утомляемость

<i>Результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>		
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 клинических исследованиях, из-за нежелательных реакций лечение было прекращено:

- у 16% пациентов, получавших комбинированную терапию венетоклаксом и обинутузумабом;
- 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, получающих комбинированную терапию венетоклаксом и обинутузумабом;
- 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).

Резюме профиля безопасности для пациентов с ОМЛ

Оценка профиля безопасности препарата Венклекста (суточная доза 400 мг) в комбинации с гипометилирующими препаратами (азациитидин [n=84] или децитабин [n=31]) и препарата Венклекста (суточная доза 600 мг) в комбинации с цитарабином в низких дозах (n=82) основана на результатах двух нерандомизированных клинических исследований с участием пациентов, у которых впервые был диагностирован ОМЛ.

Средняя продолжительность приема препарата Венклекста в комбинации:

- с азациитидином и децитабином – 6.4 месяца и 5.7 месяцев соответственно;
- с цитарабином в низких дозах – 4.2 месяца.

30-дневный и 60-дневный показатели летальности, наблюдаемые у пациентов, принимавших препарат Венклекста в комбинации:

- с азациитидином – 2.4% (2/84) и 8.3% (7/84) соответственно;
- с децитабином – 6.5% (2/31) и 9.7% (3/31) соответственно;
- с цитарабином в низких дозах – 6.1% (5/82) и 14.6% (12/82) соответственно.

Нежелательные реакции при приеме препарата Венклекста в комбинации с азациитидином

Наиболее распространенными нежелательными реакциями ($\geq 30\%$) любой степени тяжести у пациентов, принимавших препарат Венклекста в сочетании с азациитидином, были тошнота, диарея, тромбоцитопения, запор, нейтропения, периферический отек, фебрильная нейтропения, рвота, утомляемость и пневмония.

Серьезные нежелательные реакции наблюдались у 73% пациентов. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями ($\geq 5\%$) являлись фебрильная нейтропения и пневмония.

Из-за нежелательных реакций лечение было прекращено у 19% пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 2\%$), которые привели к прекращению лечения, являлись фебрильная нейтропения и пневмония.

Из-за нежелательных явлений лечение было временно прекращено у 61% пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 2\%$), которые привели к прекращению лечения, являлись фебрильная нейтропения, снижение числа нейтрофилов, нейтропения, пневмония и тромбоцитопения.

Снижение дозы по причине развития нежелательных реакций потребовалось у 10% пациентов. Самой частой нежелательной реакцией ($\geq 2\%$), которая привела к снижению дозы препарата Венклекста, было снижение числа нейтрофилов.

Нежелательные реакции при приеме препарата Венклекста в комбинации с децитабином

Наиболее распространенными нежелательными реакциями ($\geq 30\%$) любой степени тяжести у пациентов, принимавших препарат Венклекста в сочетании с децитабином, были тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, тошнота, запор, утомляемость, пневмония, диарея, нейтропения, рвота и периферический отек.

Серьезные нежелательные реакции наблюдались у 77% пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 5\%$), которые привели к прекращению лечения, являлись фебрильная нейтропения, пневмония, бактериемия и сепсис.

Из-за нежелательных реакций лечение было прекращено у 23% пациентов. Наиболее частой нежелательной реакцией ($\geq 5\%$), которая привела к прекращению лечения, была пневмония.

Из-за нежелательных реакций лечение было временно прекращено у 55% пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 5\%$) являлись фебрильная нейтропения, снижение числа нейтрофилов и пневмония.

Снижение дозы по причине развития нежелательных реакций потребовалось у 6% пациентов. Данные о нежелательных реакциях у более чем одного пациента отсутствуют.

Нежелательные реакции, которые наблюдались у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших лечение препаратом Венклекста в сочетании с азациитидином или децитабином, представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8. Нежелательные реакции, которые наблюдались у $\geq 30\%$ (всех степеней тяжести) или $\geq 5\%$ (3 или 4 степени тяжести) пациентов с ОМЛ, получавших лечение препаратом Венклекста в комбинации с азациитидином

Нежелательные реакции в соответствии с классификацией систем органов	Частота (любая степень тяжести)	Любая степень тяжести (%) N=84	3 или 4 степень тяжести (%) N=84
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>			
Тромбоцитопения ^a	Очень часто	50	46
Нейтропения ^b	Очень часто	48	48
Фебрильная нейтропения	Очень часто	37	37
Анемия ^c	Очень часто	30	30
<i>Со стороны ЖКТ</i>			
Тошнота	Очень часто	61	1
Диарея	Очень часто	56	2
Запор	Очень часто	49	2
Рвота	Очень часто	36	0
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			
Периферический отек	Очень часто	38	1
Утомляемость	Очень часто	32	6

<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>			
Пневмония ^d	Очень часто	30	29
Бактериемия	Часто	4	2
Сепсис	Часто	4	4

Нежелательные реакции были оценены в соответствии с критериями шкалы NCI CTCAE версии 4.0.

^a Тромбоцитопения и снижение количества тромбоцитов.

^b Нейтропения и снижение количества нейтрофилов.

^c Анемия и снижение уровня гемоглобина.

^d Пневмония/атипичная пневмония/уплотнение в легком/пнеумоцистная пневмония/гриппозная пневмония/легионеллезная пневмония/стрептококковая пневмония/микотическая пневмония/пневмония респираторно-синцитиальная вирусная/клебсиелла пневмонии/легочная инфекция/атипичная микобактериальная пневмония.

Таблица 9. Нежелательные реакции, которые наблюдались у $\geq 30\%$ (всех степеней тяжести) или $\geq 5\%$ (3 или 4 степени тяжести) пациентов с ОМЛ, получавших лечение препаратом Венклекста в комбинации с децитабином

Нежелательные реакции в соответствии с классификацией систем органов	Частота (любая степень тяжести)	Любая степень тяжести (%) N=31	3 или 4 степень тяжести (%) N=31
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>			
Тромбоцитопения ^a	Очень часто	68	65
Фебрильная нейтропения	Очень часто	65	65
Нейтропения ^b	Очень часто	35	35

Анемия ^c	Очень часто	23	23
<i>Со стороны ЖКТ</i>			
Тошнота	Очень часто	61	0
Запор	Очень часто	48	0
Диарея	Очень часто	42	6
Рвота	Очень часто	35	0
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			
Утомляемость	Очень часто	45	10
Периферический отек	Очень часто	32	0
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>			
Пневмония ^d	Очень часто	42	35
Бактериемия	Очень часто	23	16
Сепсис	Очень часто	10	10

Нежелательные реакции были оценены в соответствии с критериями шкалы NCI CTCAE версии 4.0.

^a Тромбоцитопения и снижение количества тромбоцитов.

^b Нейтропения и снижение количества нейтрофилов.

^c Анемия и снижение уровня гемоглобина.

^d Пневмония/атипичная пневмония/уплотнение в легком/пнеумоцистная пневмония/гриппозная пневмония/легионеллезная пневмония/стрептококковая пневмония/микотическая пневмония/пневмония респираторно-синцитиальная вирусная/клебсиелла пневмонии/легочная инфекция/атипичная микобактериальная пневмония.

Отклонение лабораторных показателей от нормы при приеме препарата Венклекста в комбинации с гипометилирующими препаратами

В таблице 10 представлены наиболее распространенные отклонения лабораторных показателей от нормы (впервые выявленные или свидетельствующие об ухудшении по сравнению с исходным уровнем), которые наблюдались во время терапии препаратом Венклекста в комбинации с гипометилирующими препаратами.

Таблица 10. Впервые выявленные отклонения лабораторных показателей от нормы или их ухудшение у $\geq 40\%$ (любая степень тяжести) или $\geq 10\%$ (3 и 4 степень тяжести) пациентов с ОМЛ, получающих лечение препаратом Венклекста в комбинации с азацитидином или децитабином

Отклонения лабораторных показателей от нормы	Венклекста в комбинации с азацитидином	Венклекста в комбинации с децитабином		
Все степени тяжести^a (%) N=84	3 или 4 степень тяжести^b (%) N=84	Любая степень тяжести^a (%) N=31	3 или 4^b степень тяжести (%) N=31	
<i>Общий анализ крови</i>				
Снижение абсолютного числа нейтрофилов	100	98	100	100
Снижение абсолютного числа лейкоцитов	100	99	97	97
Снижение числа тромбоцитов	91	81	86	76
Снижение абсолютного числа лимфоцитов	89	75	100	81
Снижение уровня гемоглобина	56	56	68	65
<i>Биохимический анализ крови</i>				

Повышение уровня глюкозы	75	12	77	0
Низкий уровень кальция	61	8	87	3
Низкий уровень альбумина	55	5	48	6
Низкий уровень калия	51	7	48	6
Низкий уровень натрия	50	8	52	3
Низкий уровень неорганического фосфата	49	19	26	6
Высокий уровень общего билирубина	48	8	32	10
Низкий уровень магния	29	0	45	3

^a Включая отклонения лабораторных показателей от нормы, которые были впервые выявлены или свидетельствовали об ухудшении по сравнению с исходным уровнем, или неизвестные случаи ухудшения.

Нежелательные реакции при приеме препарата Венклекста в комбинации с цитарабином в низких дозах

Наиболее распространенными нежелательными реакциями ($\geq 30\%$) любой степени тяжести у пациентов, принимавших препарат Венклекста в сочетании с цитарабином в низких дозах, были тошнота, тромбоцитопения, диарея, нейтропения, фебрильная нейтропения, утомляемость, запор и рвота.

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

Из-за нежелательных реакций лечение было прекращено у 29% пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 2\%$), которые привели к прекращению терапии, являлись тромбоцитопения и сепсис.

Из-за нежелательных реакций лечение было временно прекращено у 55% пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 2\%$), которые привели к временному прекращению терапии, являлись тромбоцитопения, нейтропения, фебрильная нейтропения, рвота, пневмония и сепсис.

Снижение дозы по причине развития нежелательных реакций потребовалось у 7% пациентов. Наиболее частой нежелательной реакцией ($\geq 2\%$) в данном случае была тромбоцитопения.

Нежелательные реакции, которые наблюдались у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших лечение препаратом Венклекста в сочетании с цитарабином в низких дозах, представлены в таблице 11.

Таблица 11. Нежелательные реакции, которые наблюдались у $\geq 30\%$ (всех степеней тяжести) или $\geq 5\%$ (3 или 4 степени тяжести) пациентов с ОМЛ, получавших лечение препаратом Венклекста в сочетании с цитарабином в низких дозах

Нежелательные реакции в соответствии с классификацией систем органов	Частота (любая степень тяжести)	Любая степень тяжести (%) N=82	3 или 4 степень тяжести (%) N=82
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>			
Тромбоцитопения ^a	Очень часто	60	60
Нейтропения ^b	Очень часто	44	44
Фебрильная нейтропения	Очень часто	43	41
Анемия ^c	Очень часто	28	28
<i>Со стороны ЖКТ</i>			
Тошнота	Очень часто	70	2
Диарея	Очень часто	49	2
Запор	Очень часто	35	0
Рвота	Очень часто	30	4

<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			
Утомляемость	Очень часто	43	7
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>			
Пневмония ^d	Очень часто	20	18
Сепсис	Очень часто	12	11

Нежелательные реакции были оценены в соответствии с критериями шкалы NCI CTCAE версии 4.0.

^a Тромбоцитопения и снижение количества тромбоцитов.

^b Нейтропения и снижение количества нейтрофилов.

^c Анемия и снижение уровня гемоглобина.

^d Пневмония/атипичная пневмония/уплотнение в легком/пнеумоцистная пневмония/гриппозная пневмония/легионеллезная пневмония/стрептококковая пневмония/микотическая пневмония/пневмония респираторно-синцитиальная вирусная/клебсиелла пневмонии/легочная инфекция/атипичная микобактериальная пневмония.

Отклонение лабораторных показателей от нормы при приеме препарата Венклекста в комбинации с цитарабином в низких дозах

В таблице 12 представлены наиболее распространенные отклонения лабораторных показателей от нормы (впервые выявленные или свидетельствующие об ухудшении по сравнению с исходным уровнем), которые наблюдались во время терапии препаратом Венклекста в комбинации с цитарабином в низких дозах.

Таблица 12. Впервые выявленные отклонения лабораторных показателей от нормы или их ухудшение у $\geq 40\%$ (любая степень тяжести) или $\geq 10\%$ (3 и 4 степень тяжести) пациентов с ОМЛ, получающих лечение препаратом Венклекста в комбинации с цитарабином в низких дозах

Отклонения лабораторных показателей от нормы	Все степени тяжести^а (%) N=82	3 или 4 степень тяжести^а (%) N=82
Общий анализ крови		
Снижение числа тромбоцитов	98	95
Снижение абсолютного числа нейтрофилов	97	94
Снижение абсолютного числа лейкоцитов	96	95
Снижение абсолютного числа лимфоцитов	95	65
Снижение уровня гемоглобина	63	62
Биохимический анализ крови		
Повышение уровня глюкозы	84	12
Низкий уровень кальция	82	15
Низкий уровень натрия	63	11
Высокий уровень общего билирубина	63	9
Низкий уровень альбумина	63	9
Низкий уровень калия	60	20
Низкий уровень неорганического фосфата	55	23
Низкий уровень магния	45	1
Высокий уровень ЩФ	41	1

^а Включая отклонения лабораторных показателей от нормы, которые были впервые выявлены или свидетельствовали об ухудшении по сравнению с исходным уровнем, или неизвестные случаи ухудшения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром лизиса опухоли

Хронический лимфоцитарный лейкоз

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 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 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 «Режим дозирования»).

У 168 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 2%. Все явления представляли собой лабораторно подтвержденный СЛО (отклонения от нормы лабораторных показателей, которые в течение 24 ч 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, описанные в разделах «Режим дозирования» и «Особые указания». Все случаи СЛО возникали в ходе фазы повышения дозы венетоклакса и были купированы в течение 2 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. раздел «Режим дозирования»). 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 2 случаях в связи со случаями СЛО.

Острый миелоидный лейкоз

Венклекста в комбинации с азацитидином или децитабином. Не наблюдалось лабораторных или клинических случаев СЛО у пациентов, принимавших препарат Венклекста в комбинации с азацитидином или децитабином при использовании схемы повышения доз в дополнение к стандартным методам профилактики и мониторинга.

Венклекста в комбинации с цитарабином в низких дозах. Частота возникновения СЛО составляла 2.4% (2/82) у пациентов, принимавших препарат Венклекста в комбинации с цитарабином в низких дозах при использовании схемы повышения доз в дополнение к стандартным методам профилактики и мониторинга. Все описанные случаи являлись лабораторными случаями СЛО, клинических случаев СЛО отмечено не было, все пациенты смогли достичь целевой дозы.

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 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%.

Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата;
- для пациентов с ХЛЛ одновременное применение мощных ингибиторов СУРЗА в начале лечения и в фазе повышения дозы (см. разделы «Режим дозирования» и «Лекарственное взаимодействие»);
- одновременное применение препаратов, в состав которых входит экстракт зверобоя (см. разделы «Особые указания» и «Лекарственное взаимодействие»);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- 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;
- совместное применение с мощными ингибиторами СУРЗА (для пациентов с ОМЛ).

Применение при беременности и кормлении грудью

Женщины детородного возраста/методы контрацепции у женщин

Женщинам следует избегать наступления беременности в период лечения препаратом Венлекста 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.

Период грудного вскармливания

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 Венлекста

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.

Применение при нарушениях функции печени

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

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени рекомендуется снижение дозы препарата Венклекста.

Применение при нарушениях функции почек

У пациентов с легкой или средней степенью нарушения функции почек (значения КК в диапазоне ≥ 30 - <90 мл/мин) не требуется коррекции дозы.

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.

Применение у детей

Противопоказано применение в возрасте до 18 лет.

Применение у пожилых пациентов

Не было выявлено клинически значимых различий в профиле безопасности и эффективности между старшей возрастной группой и более молодой группой пациентов.

Особые указания

Синдром лизиса опухоли

У пациентов, принимавших препарат Венклекста, может развиваться синдром лизиса опухоли (см. соответствующие разделы ниже для получения более подробной информации).

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

Хронический лимфоцитарный лейкоз

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

Риск СЛО обусловлен многими факторами, в т.ч. 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 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 «Режим дозирования»). 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 повышения дозы (см. разделы «Режим дозирования» и «Противопоказания»). Ингибиторы P-gp или BCRP также могут увеличить экспозицию венетоклакса (см. раздел «Лекарственное взаимодействие»).

Профилактика синдрома лизиса опухоли

Хронический лимфоцитарный лейкоз

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, мочевая кислота, фосфор, кальций и креатинин) и устранить выявленные отклонения от нормы. Необходимо принять меры профилактики, описанные ниже. По мере повышения общего риска меры профилактики должны стать более интенсивными.

Таблица 13. Рекомендации по профилактике СЛО, основанные на опухолевой нагрузке, у пациентов с ХЛЛ

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

Низкая	Все ЛУ <5 см И АЧЛ <25×10⁹/л	Прием внутрь (1.5-2 л)	Аллопуринол ^b	Амбулаторно При приеме первой дозы 20 и 50 мг: до приема дозы препарата, через 6-8 и 24 ч При последующих возрастающих дозах: до приема дозы препарата
Средняя	Любой ЛУ от 5 до <10 см ИЛИ АЧЛ ≥25×10⁹/л	Прием внутрь (1.5-2 л) и рассмотреть вопрос о дополнительном в/в введении	Аллопуринол	Амбулаторно При приеме первой дозы 20 и 50 мг: до приема дозы препарата, через 6-8 и 24 ч 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 $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$ И любой ЛУ ≥ 5 см	Прием внутрь (1.5-2 л) и в/в (150-200 мл/ч 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 ч Амбулаторно При последующих возрастающих дозах: до приема дозы препарата, через 6-8 и 24 ч
---------	---	--	--	---

АЧЛ — абсолютное число лимфоцитов; КК — клиренс креатинина; ЛУ — лимфатический узел.

^a Пациентам, которые не в состоянии выпить достаточное количество воды, назначают в/в инфузионную терапию.

^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 ч и через 24 ч при каждом последующем увеличении дозы.

Гидратация

Для снижения риска развития СЛО в фазе повышения дозы все пациенты должны получать надлежащую гидратацию. Пациентов следует проинструктировать, что, за 2 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 2 дня до начала лечения они должны выпивать 1.5-2 л 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 ч и 24 ч 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 ч 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 ч после приема дозы. В зависимости от результатов повторной оценки риска следует рассмотреть возможность госпитализации при каждом последующем повышении дозы.

Нейтропения

В клинических исследованиях у пациентов с ХЛЛ, принимавших венетоклакс в составе комбинированной терапии и при монотерапии, наблюдалась нейтропения 3 и 4 степени тяжести.

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 или 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. В случае возникновения любых признаков инфекции необходимо рассмотреть возможность применения поддерживающих мер, включая применение противомикробных препаратов.

Тяжелые инфекции

Сообщалось о случаях развития тяжелых инфекций, включая сепсис (в т.ч. с летальным исходом), у пациентов, принимавших препарат Венклекста. Необходим мониторинг состояния пациентов на предмет появления лихорадки и любых симптомов инфекции и дальнейшее быстрое оказание медицинской помощи. В случае необходимости следует прекратить применение 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 СУРЗА

Одновременное применение индукторов СУРЗА4 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 «Противопоказания» и «Лекарственное взаимодействие»).

Применение у женщин детородного возраста

В период применения венетоклакса женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Острый миелоидный лейкоз

Количество лейкоцитов перед началом терапии венетоклаксом 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 и в течение каждого последующего повышения дозы в фазе титрования.

Необходимо провести биохимический анализ крови (калий, мочевая кислота, фосфор, кальций и креатинин) и устранить выявленные отклонения от нормы перед началом терапии венетоклаксом. Биохимический анализ крови необходимо проводить перед приемом первой дозы, через 6-8 ч после каждого последующего повышения дозы в фазе титрации и через 24 ч после приема финальной дозы.

Для пациентов с факторами риска СЛО (например, циркулирующие бласты, большой объем опухолевой массы в костном мозге, повышенная активность ЛДГ перед началом терапии или нарушение функции почек) следует предпринять дополнительные меры, включая более тщательный мониторинг лабораторных показателей и снижение начальной дозы венетоклакса.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и 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.

Передозировка

Лечение: 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 СЛО (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 «Режим дозирования»). Принимая во внимание большой объем распределения венетоклакса и его значительное связывание с белками, представляется маловероятным, что диализ приведет к существенному выведению венетоклакса из организма.

Лекарственное взаимодействие

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 AUC_{∞} – на 540%.

Совместное применение венетоклакса с ритонавиром привело к увеличению значения $C_{\max}$ венетоклакса на 140% и значения AUC_{∞} – 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 AUC_{24} венетоклакса увеличилось на 90% и 144% соответственно.

Для терапии пациентов, которым показано совместное применение венетоклакса и мощных ингибиторов CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, ритонавир) или умеренных ингибиторов CYP3A (например, ципрофлоксацин, дилтиазем, эритромицин, дронедазон, флуконазол, верапамил), необходимо руководствоваться таблицей 5.

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

Через 2-3 дня после прекращения приема ингибитора CYP3A лечение венетоклаксом можно возобновить в той же дозе, которую применяли до начала лечения ингибитором CYP3A (см. раздел «Режим дозирования»).

В период лечения венетоклаксом следует избегать употребления продуктов, содержащих грейпфрут, померанец и звездплодник частуховидный (карамболу), поскольку эти фрукты содержат ингибиторы CYP3A.

Ингибиторы OATP1B1/1B3 и P-гликопротеина (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_{∞} – 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 фазе повышения дозы; если пациентам показано лечение ингибиторами P-gp, у таких пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет признаков токсических явлений (см. раздел «Особые указания»).

Препараты, способные снизить концентрацию венетоклакса в плазме крови

Индукторы CYP3A

У 10 здоровых добровольцев одновременное применение рифампина 600 мг/сут, мощного индуктора CYP3A, в течение 13 дней приводило к снижению

значения $C_{\max}$ венетоклакса на 42% и значения AUC_{∞} – на 71%. Следует избегать одновременного применения препарата Венклекста и мощных индукторов CYP3A (например, карбамазепина, фенитоина, рифампина) или умеренных индукторов CYP3A (например, бозентана, эфавиренза, этравирина, модафинила, нафциллина). Следует рассмотреть возможность альтернативного лечения менее мощными индукторами CYP3A. 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 значение $C_{\max}$ венетоклакса уменьшается 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 ч 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 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_{∞} . 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 ЖКТ (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.

Условия хранения препарата Венклекста

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности препарата Венклекста

Срок годности таблеток 10 мг и 50 мг – 2 года; таблеток 100 мг – 3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.