

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Venclyxto 10 mg филмирани таблетки
Venclyxto 50 mg филмирани таблетки
Venclyxto 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Venclyxto 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg венетоклакс (venetoclax).

Venclyxto 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg венетоклакс (venetoclax).

Venclyxto 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg венетоклакс (venetoclax).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Venclyxto 10 mg филмирана таблетка

Бледожълта, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с диаметър 6 mm, с вдлъбнато релефно означение „V“ от едната страна и „10“ от другата.

Venclyxto 50 mg филмирана таблетка

Бежова, продълговата, двойноизпъкнала таблетка с дължина 14 mm, ширина 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „V“ от едната страна и „50“ от другата.

Venclyxto 100 mg филмирана таблетка

Бледожълта, продълговата, двойноизпъкнала таблетка с дължина 17,2 mm, ширина 9,5 mm, с вдлъбнато релефно означение „V“ от едната страна и „100“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Venclyxto в комбинация с обинутузумаб е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекувана до момента хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) (вж. точка 5.1).

Venclyxto в комбинация с ритуксимаб е показан за лечение на възрастни пациенти с ХЛЛ, които са провели поне една предходна терапия.

Venclyxto като монотерапия е показан за лечение на ХЛЛ:

- при наличието на 17p делеция или *TP53* мутация при възрастни пациенти, които не са подходящи за или са имали неуспех с инхибитор на сигналния път на В-клетъчния рецептор, или
- при отсъствието на 17p делеция или *TP53* мутация при възрастни пациенти, които са имали неуспех както с химио-имунотерапия, така и с инхибитор на пътя на В-клетъчния рецептор.

Venclyxto в комбинация с хипометилиращо средство е показан за лечение на възрастни пациенти с новодиагностицирана остра миелоидна левкемия (ОМЛ), които не подлежат на интензивна химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с венетоклакс трябва да бъде започнато и провеждано под надзора на лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти. Пациентите, лекувани с венетоклакс, може да развият синдром на туморен разпад (СТР). Информацията, описана в тази точка, включително оценка на риска, профилактични мерки, схема за титриране на дозата, лабораторно проследяване и лекарствени взаимодействия трябва да се следят с цел превенция и намаляване на риска от СТР.

Дозировка

Хронична лимфоцитна левкемия

Схема за титриране на дозата

Началната доза е 20 mg венетоклакс веднъж дневно за 7 дни. Дозата трябва да се увеличава постепенно за период от 5 седмици до дневна доза от 400 mg, както е посочено в Таблица 1.

Таблица 1: График за увеличаване на дозата при пациенти с ХЛЛ

Седмица	Дневна доза венетоклакс
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

5-седмичната схема на титриране на дозата е разработена с цел постепенно намаляване на туморния товар (debulk) и намаляване на риска от СТР.

Венетоклакс в комбинация с обинутузумаб

Венетоклакс се прилага за общо 12 цикъла, като всеки цикъл се състои от 28 дни: 6 цикъла в комбинация с обинутузумаб, последвани от 6 цикъла венетоклакс като монотерапия.

Приложете обинутузумаб 100 mg на Цикъл 1 Ден 1, последвано от 900 mg, които могат да се приложат на Ден 1 или Ден 2. Приложете 1 000 mg на Дни 8 и 15 от Цикъл 1 и на Ден 1 от всеки последващ 28-дневен цикъл за общо 6 цикъла.

Започнете 5-седмичната схема за титриране на дозата на венетоклакс (вж. Таблица 1) на Цикъл 1 Ден 22 и продължете до Цикъл 2 Ден 28.

След завършване на схемата за титриране на дозата, препоръчителната доза на венетоклакс е 400 mg веднъж дневно от Цикъл 3 Ден 1 на обинутузумаб до последния ден на Цикъл 12.

Доза на венетоклак в комбинация с ритуксимаб след титриране

Препоръчителната доза на венетоклак в комбинация с ритуксимаб е 400 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1 за подробности относно комбинираната схема).

Прилагайте ритуксимаб, след като пациентът е завършил схемата за титриране на дозата и е получавал препоръчителната дневна доза от 400 mg венетоклак в продължение на 7 дни.

Венетоклак се приема в продължение на 24 месеца, считано от Цикъл 1 Ден 1 от приема на ритуксимаб (вж. точка 5.1).

Доза на венетоклак като монотерапия след титриране

Препоръчителната доза на венетоклак е 400 mg веднъж дневно. Лечението продължава до прогресия на болестта или до поява на непоносимост от страна на пациента.

Остра миелоидна левкемия

Препоръчителната схема на прилагане на венетоклак (включително титриране на дозата) е показана в таблица 2.

Таблица 2: Схема за повишаване на дозата при пациенти с ОМЛ

Ден	Дневна доза венетоклак
1	100 mg
2	200 mg
3 и след това	400 mg

Азациитидин трябва да се прилага при доза 75 mg/m^2 телесна повърхност (BSA) интравенозно или подкожно на дни 1 – 7 на всеки 28-дневен цикъл, като се започне на ден 1, цикъл 1.

Децитабин трябва да се прилага при доза 20 mg/m^2 BSA интравенозно на дни 1 – 5 на всеки 28-дневен цикъл, като се започне на ден 1, цикъл 1.

Приемът на венетоклак може да се прекъсне според необходимостта за лечение на прояви на хематологична токсичност и възстановяване на броя на кръвните клетки (вж. таблица 6).

Венетоклак в комбинация с хипометилиращо средство трябва да се продължи до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

Превенция на синдром на туморен разпад (СТР)

Пациентите, лекувани с венетоклак, може да развият СТР. Трябва да се направи справка в съответния раздел по-долу за конкретни подробности по отношение на овладяването според показанието.

Хронична лимфоцитна левкемия

Венетоклак може да причини бързо намаляване на тумора, което представлява риск от развитие на СТР в началната 5-седмична фаза на титриране на дозата при всички пациенти с ХЛЛ независимо от туморния товар и другите характеристики на пациента. Промени в електролитите, съответстващи на СТР, които изискват своевременна намеса, могат да се появят 6 до 8 часа след приемане на първата доза венетоклак, както и при всяко увеличаване на дозата. Оценете специфичните за пациента фактори за ниво на риск от СТР и приложете профилактична хидратация и антихиперурикемични

лекарствени продукти на пациентите преди първата доза венетоклак с цел намаляване на риска от СТР.

Рискът от СТР представлява континуум от множество фактори, включително придружаващи заболявания, особено намалена бъбречна функция (креатининов клирънс $[CrCl] < 80 \text{ ml/min}$) и туморен товар. Спленомегалията може да допринесе за общия риск от СТР. Рискът може да намалее с намаляването на туморния товар вследствие на лечението с венетоклак (вж. точка 4.4).

Преди започване на терапия с венетоклак на всички пациенти трябва да се направи оценка на туморния товар, включваща рентгенографско изследване (напр. компютърна томография). Трябва да се изследват кръвните биохимични показатели (калий, пикочна киселина, фосфор, калций и креатинин) и да се коригират съществуващите отклонения.

В таблица 3 по-долу са описани препоръчителната профилактика на СТР и проследяването по време на лечение с венетоклак въз основа на определения туморен товар от данни от клинични изпитвания (вж. точка 4.4). В допълнение, всички съпътстващи заболявания на пациента трябва да се вземат предвид при профилактика съобразена с риска и проследяване – в амбулаторни или болнични условия.

Таблица 3: Препоръчителна профилактика на СТР въз основа на туморния товар при пациенти с ХЛЛ

Туморен товар		Профилактика		Проследяване на биохимичните кръвни показатели ^{в,г}
		Хидратация ^а	Антихиперурикемични лекарствени продукти ^б	Условия и честота на изследванията
Нисък	Всички LN < 5 cm И ALC < 25 x10 ⁹ /l	Перорална (1,5 – 2 l)	Алопуринол	Амбулаторни пациенти <ul style="list-style-type: none"> При първата доза 20 mg и 50 mg: преди прилагане на доза, от 6 до 8 часа, 24 часа При последващи повишения на дозата: преди прилагане на доза
Среден	Всички от LN 5 cm до < 10 cm ИЛИ ALC ≥ 25 x10 ⁹ /l	Перорална (1,5 – 2 l) и обмислете допълнителна интравенозна	Алопуринол	Амбулаторни пациенти <ul style="list-style-type: none"> При първата доза 20 mg и 50 mg: преди прилагане на доза, от 6 до 8 часа, 24 часа При последващи повишения на дозата: преди прилагане на доза При първата доза 20 mg и 50 mg: обмислете хоспитализиране при пациентите с $CrCl < 80 \text{ ml/min}$; вижте по-долу за проследяване в болнични условия

Висок	Всички LN \geq 10 cm ИЛИ ALC \geq 25 x10 ⁹ /l И всички LN \geq 5 cm	Перорална (1,5 – 2 l) и интравенозна (150 – 200 ml/h според поносимостта)	Алопуринол; обмислете разбуриказа, ако изходната пикочна киселина е повишена	Болнични условия <ul style="list-style-type: none"> При първата доза 20 mg и 50 mg: преди прилагане на доза, 4, 8, 12 и 24 часа Амбулаторни пациенти <ul style="list-style-type: none"> При последващи повишения на дозата: преди прилагане на доза, от 6 до 8 часа, 24 часа
<p>ALC = абсолютен брой на лимфоцитите; CrCl = креатининов клирънс; LN = лимфен възел.</p> <p>^aИнструктирайте пациентите да пият вода ежедневно, като започнат 2 дни преди и по време на фазата на титриране на дозата, особено преди и в дните на приложение при започването и всяко следващо увеличение на дозата. Приложете интравенозна хидратация при всеки пациент, който не може да понесе перорална хидратация.</p> <p>^bЗапочнете алопуринол или инхибитор на ксантин оксидазата 2 до 3 дни преди започване на венетоклак.</p> <p>^cОценете кръвните биохимични показатели (калий, пикочна киселина, фосфор, калций и креатинин); оценка в реално време.</p> <p>^dПри следващи повишения на дозата следете кръвните биохимични показатели на 6 до 8 часа и на 24 часа при пациентите, които продължават да са с риск за СТР.</p>				

Корекции на дозата при синдром на туморен разпад и други прояви на токсичност

Хронична лимфоцитна левкемия

Възможно е да е необходимо преустановяване на приема на дозата и/или намаляване на дозата при прояви на токсичност. Вижте таблица 4 и таблица 5 за препоръчителните корекции на дозата при прояви на токсичност, свързани с венетоклак.

Таблица 4: Препоръчителни корекции на дозата венетоклак при прояви на токсичност^a при ХЛЛ

Събитие	Проява	Действие
Синдром на туморен разпад		
Промени на биохимичните показатели или симптоми, предполагащи СТР	Всяка	Отложете дозата на следващия ден. Ако се нормализират в рамките на от 24 до 48 часа от последната доза, възобновете при същата доза.
		При каквито и да било промени в кръвните биохимични показатели, чието нормализиране изисква повече от 48 часа, възобновете при намалена доза (вж. таблица 5).
		За каквито и да било събития на клиничен СТР ^b възобновете при намалена доза след отзвучаване (вж. таблица 5).

Нехематологични прояви на токсичност		
Степен 3 или 4 нехематологични прояви на токсичност	1- ^{ва} проява	Прекъснете венетоклакс. Когато токсичността намалее до степен 1 или до изходното ниво, терапията с венетоклакс може да се възобнови при същата доза. Не се налага корекция на дозата.
	2- ^{ра} и последващи прояви	Прекъснете венетоклакс. Следвайте указанията за намаляване на дозата в таблица 5 при възобновяване на лечението с венетоклакс след отзвучаване. По преценка на лекаря може да се извърши и по-значително намаляване на дозата.
Хематологични прояви на токсичност		
Степен 3 неутропения с инфекция или треска; или степен 4 хематологични прояви на токсичност (с изключение на лимфопения)	1- ^{ва} проява	Прекъснете венетоклакс. За намаляване на рисковете от инфекция, свързани с неутропения, може да се приложи гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) с венетоклакс, ако е клинично показано. Щом токсичността намалее до степен 1 или до изходното ниво, терапията с венетоклакс може да се възобнови при същата доза.
	2- ^{ра} и последващи прояви	Прекъснете венетоклакс. Обмислете използване на G-CSF според клиничното показание. Следвайте указанията за намаляване на дозата в таблица 5 при възобновяване на лечението с венетоклакс след отзвучаване. По преценка на лекаря може да се извърши и по-значително намаляване на дозата.
<p>Обмислете прекратяване на венетоклакс при пациенти, при които се изискват намаления на дозата под 100 mg за повече от 2 седмици.</p> <p>^aСтепента на нежеланите лекарствени реакции е определена с използване на NCI CTCAE, версия 4.0.</p> <p>^bКлиничен СТР се дефинира като лабораторен СТР с клинични последици, като остра бъбречна недостатъчност, сърдечни аритмии или припадъци и/или внезапна смърт (вж. точка 4.8).</p>		

Таблица 5: Корекции на дозата при СТР и други прояви на токсичност при пациенти с ХЛЛ

Доза при прекъсването (mg)	Доза за възобновяване (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Коригираната доза трябва да се приема в продължение на 1 седмица, преди да бъде увеличена.	

При пациенти, които са прекъснали приема за повече от 1 седмица през първите 5 седмици от титрирането на дозата или за повече от 2 седмици след завършване на фазата на титриране на дозата, трябва да се извърши преценка на риска от СТР, за да се прецени дали се налага възобновяване на приема при намалена доза (напр. всички или някои нива на титриране на дозата; вж. таблица 5).

Остра миелоидна левкемия

Титрирането на дневната доза венетоклакс е 3 дни с азацитидин или децитабин (вж. таблица 2).

Трябва да се спазват описаните по-долу профилактични мерки. Всички пациенти трябва да имат брой на белите кръвни клетки $< 25 \times 10^9/l$ преди започване на венетоклакс и преди лечение може да е необходима циторедукция.

Всички пациенти трябва да са адекватно хидратирани и да получат антихиперурикемични средства преди започване на първата доза венетоклакс, както и по време на фазата на титриране на дозата.

Оценете кръвните биохимични показатели (калий, пикочна киселина, фосфор, калций и креатинин) и коригирайте съществуващите отклонения преди започване на лечение с венетоклакс.

Проследявайте кръвните биохимични показатели за СТР преди прилагане на дозата, 6 до 8 часа след всяка нова доза по време на титрирането и 24 часа след достигане на крайната доза.

При пациентите с рискови фактори за СТР (напр. циркулиращи бласти, висок товар от левкемично ангажиране на костния мозък, повишени нива на лактат дехидрогеназа [LDH] преди лечение или намалена бъбречна функция) трябва да се обмислят допълнителни мерки, включително по-често лабораторно проследяване и намаляване на началната доза венетоклакс.

Проследявайте често броя на кръвните клетки по време на отзвучаване на цитопении. Промени и прекъсвания на дозата при цитопениите зависят от състоянието на ремисия. Указания за промени на дозата венетоклакс при нежелани реакции са предоставени в таблица 6.

Таблица 6: Промени на препоръчителната доза при нежелани реакции при ОМЛ

Нежелана реакция	Поява	Корекция на дозата
Хематологични нежелани реакции		
Степен 4 неутропения (ANC < 500/микролитър) със или без треска или инфекция; или степен 4 тромбоцитопения (брой тромбоцити < 25×10^3 /микролитър)	Поява преди постигане на ремисия ^a	В повечето случаи не прекъсвайте венетоклакс в комбинация с азацитидин или децитабин поради цитопении преди постигане на ремисия.
	Първа поява след постигане на ремисия и продължителност поне 7 дни.	Отложете следващия цикъл с венетоклакс в комбинация с азацитидин или децитабин и проследявайте броя на кръвните клетки. Приложете гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) при клинична необходимост при неутропения. При отзвучаване до степен 1 или 2 възобновете венетоклакс при същата доза в комбинация с азацитидин или децитабин.
	Следващи появи в цикли след постигане на ремисия и продължаващи 7 или повече дни	Отложете следващия цикъл с венетоклакс в комбинация с азацитидин или децитабин и проследявайте броя на кръвните клетки. Приложете G-CSF при клинична необходимост при неутропения.

Нежелана реакция	Поява	Корекция на дозата
		При отзвучаване до степен 1 или 2 възобновете венетоклак при същата доза в комбинация с азацитидин или децитабин и намалете продължителността на венетоклак със 7 дни по време на всеки следващ цикъл, т.е. 21 вместо 28 дни. За допълнителна информация вижте кратката характеристика на азацитидин.
Нехематологични нежелани реакции		
Степен 3 или 4 нехематологични токсичности	Всякаква поява	Прекъснете венетоклак, ако не отзвучи с поддържащи грижи. При отзвучаване до степен 1 или изходното ниво възобновете венетоклак при същата доза.
^a Обмислете оценка на костния мозък.		

Корекции на дозата при употреба с инхибитори на СУР3А

Съпътстващата употреба на венетоклак с мощни или умерени инхибитори на СУР3А увеличава експозицията (т.е. C_{max} и АUC) на венетоклак и може да повиши риска от СТР при започване на лечението и във фазата на титриране на дозата и от други прояви на токсичност (вж. точка 4.5).

При пациенти с ХЛЛ съпътстващата употреба на венетоклак със силни инхибитори на СУР3А е противопоказана при започване на лечението и във фазата на титриране на дозата (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

При всички пациенти, ако трябва да се използва СУР3А инхибитор, следвайте препоръките за овладяване на лекарствените взаимодействия, обобщени в таблица 7. Пациентите трябва да бъдат проследявани по-внимателно за признаци на токсичност и може да се наложи дозата да бъде коригирана допълнително. Дозата венетоклак, използвана преди започването на инхибитора на СУР3А, трябва да се възобнови 2 до 3 дни след спирането на приема на инхибитора (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Таблица 7: Поведение при потенциални взаимодействия на венетоклак с инхибитори на СУР3А

Инхибитор	Фаза	ХЛЛ	ОМЛ
Силен СУР3А инхибитор	Фази на започване и титриране на дозата	Противопоказан	Ден 1 – 10 mg Ден 2 – 20 mg Ден 3 – 50 mg Ден 4 – 100 mg или по-малко
	Постоянна дневна доза (след фазата на титриране на дозата)		Намалете дозата на венетоклак до 100 mg или по-малко (или с поне 75%, ако вече е променена по други причини)
Умерен СУР3А инхибитор^a	Всички		Намалете дозата на венетоклак с поне 50%
^a При пациенти с ХЛЛ избягвайте съпътстваща употреба на венетоклак с умерени СУР3А инхибитори при започване и по време на фазата на титриране. Обмислете алтернативни лекарства или намалете дозата венетоклак, както е посочено в тази таблица.			

Пропусната доза

Ако пациент пропусне доза венетоклак в рамките на 8 часа от момента, в който обикновено я приема, той трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-скоро в същия ден. Ако пациент

пропусне доза с повече от 8 часа, не трябва да приема пропуснатата доза, а следва да продължи по обичайната схема на прилагане на следващия ден.

Ако пациент повърне след приемане на доза, не трябва да взема допълнителна доза в същия ден. Следващата предписана доза трябва да се приеме по обичайното време на следващия ден.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага специална корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

При пациенти с намалена бъбречна функция ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) може да се наложи по-интензивна профилактика и проследяване, за да се намали рискът от СТР в началото на лечението и във фазата на титриране на дозата (вж. “Превенция на синдром на туморен разпад (СТР)” по-горе). Венетоклакс трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ и $< 30 \text{ ml/min}$) само ако ползата превишава риска, а пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за признаци на токсичност поради повишен риск от СТР (вж. точка 4.4).

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ и $< 90 \text{ ml/min}$) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане не се препоръчва корекция на дозата. Пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане трябва да бъдат проследявани внимателно за признаци на токсичност в началото на лечението и във фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.8).

При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на дозата с най-малко 50% за целия период на лечение (вж. точка 5.2). Такива пациенти трябва да бъдат проследявани по-внимателно за признаци на токсичност (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на венетоклакс при деца на възраст до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Филмираните таблетки Vencluxto са за перорално приложение. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетките цели, с вода, приблизително по едно и също време всеки ден. Таблетките трябва да се приемат по време на хранене, за да се избегне рискът от липса на ефикасност (вж. точка 5.2) Таблетките не трябва да се дъвчат, разтрошават или чупят преди поглъщане.

По време на фазата на титриране на дозата венетоклакс трябва да се приема сутрин, за да се улесни лабораторният мониторинг.

По време на лечението с венетоклакс трябва да се избягват продукти от грейпфрут, севилски портокал и звезден плод (карамбол) (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

При пациенти с ХЛЛ съпътстваща употреба със силни инхибитори на СУРЗА в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.5).

При всички пациенти съпътстваща употреба с препарати, съдържащи жълт кантарион (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Синдром на туморен разпад

Синдром на туморен разпад, включително с летален изход и бъбречна недостатъчност с необходимост от диализа се е проявявал при лекувани с венетоклак пациенти. (вж. точка 4.8).

Венетоклак може да причини бързо намаляване на тумора, което представлява риск от СТР при започване на лечението и по време на фазата на титриране на дозата. Промени в електролитите, съответстващи на СТР, които изискват своевременно лечение, могат да се появят 6 до 8 часа след приемане на първата доза венетоклак, както и при всяко увеличение на дозата. При постмаркетинговото проследяване се съобщава за събития на СТР, включително с летален изход, след единична доза 20 mg венетоклак. Информацията, описана в точка 4.2, включва оценка на риска, профилактичните мерки, схема за титриране и корекция на дозата, лабораторно проследяване и лекарствените взаимодействия, които трябва да се следят с цел превенция и намаляване на риска от СТР.

Рискът от СТР представлява континуум от множество фактори, включително придружаващи заболявания (силно намалена бъбречна функция), туморен товар и спленомегалия при ХЛЛ.

Всички пациентите трябва да бъдат оценени за риска и трябва да получат подходяща профилактика за СТР, включително хидратация и антихиперурикемични лекарствени продукти. Кръвните биохимични показатели трябва да се мониторира и отклоненията да се овладяват веднага. Трябва да се вземат по-интензивни мерки (интравенозна хидратация, често мониториране, хоспитализация), тъй като цялостният риск се повишава. Приложението на доза трябва да се прекъсне, ако е необходимо; при възобновяване на венетоклак трябва да се спазват указанията за корекция на дозата (вж. таблица 4 и таблица 5). Трябва да се спазват инструкциите за „Превенция на синдром на туморен разпад (СТР)“ (вж. точка 4.2).

Съпътстващата употреба на този лекарствен продукт с мощни или умерени инхибитори на СYP3A увеличава експозицията на венетоклак и може да увеличи риска от СТР в началото или по време на фазата на титриране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.3). Инхибитори на P-гр или BCRP също могат да увеличат експозицията на венетоклак (вж. точка 4.5).

Неутропения и инфекции

При пациенти с ХЛЛ, лекувани с венетоклак в проучвания на комбинирано лечение с ритуксимаб или обинутузумаб, както и в проучвания на монотерапия (вж. точка 4.8), се съобщава за неутропения 3-а или 4-а степен.

При пациенти с ОМЛ, неутропения степен 3 или 4 са чести преди започване на лечение. Броят на неутрофилите може да се влоши с венетоклак в комбинация с хипометилиращо средство. Неутропения може да се появи отново при следващи цикли на терапия.

Трябва да се следи пълната кръвна картина през целия период на лечение. Препоръчва се прекъсване или намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (вж. точка 4.2).

Съобщавани са сериозни инфекции, включително сепсис с летален изход (вж. точка 4.8). Необходимо е проследяване за всички признаци и симптоми на инфекция. Подозираните инфекции подлежат на незабавно лечение, включително антимикробни средства, съответно временно спиране или намаляване на дозата и използване на растежни фактори (напр. G-CSF) според необходимостта (вж. точка 4.2).

Имунизация

Безопасността и ефикасността на имунизация с живи атенюирани ваксини по време на или след лечение с венетоклак не са проучени. Живи ваксини не трябва да се прилагат по време на лечението и след това до възстановяването на В-клетките.

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на индуктори на CYP3A4 може да доведе до намаляване на експозицията на венетоклак и следователно до риск от липса на ефикасност. Съпътстващата употреба на венетоклак със силни или умерени индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва (вж. точки 4.3 и 4.5).

Жени с детероден потенциал

При приемането на венетоклак жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективен метод на контрацепция (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Венетоклак се метаболизира предимно чрез CYP3A.

Средства, които може да променят плазмената концентрация на венетоклак

Инхибитори на CYP3A

Едновременното приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно, мощен инхибитор на CYP3A, P-гр и BCRP, увеличава C_{max} на венетоклак при 11 пациенти в рамките на 7 дни до 2,3 пъти, а AUC до 6,4 пъти. Едновременното приложение на 50 mg веднъж дневно ритонавир, мощен инхибитор на CYP3A и P-гр инхибитор, в продължение на 14 дни при 6 здрави участници повишава C_{max} на венетоклак до 2,4 пъти, а AUC до 7,9 пъти. В сравнение с венетоклак 400 mg, приложен самостоятелно, едновременното приложение на 300 mg позаконазол, силен CYP3A и P-гр инхибитор, с венетоклак 50 mg и 100 mg за 7 дни при 12 пациенти повишава C_{max} на венетоклак съответно 1,6 пъти и 1,9 пъти и AUC 1,9 пъти и 2,4 пъти. При едновременно приложение на венетоклак с други мощни инхибитори на CYP3A4 се прогнозира увеличение на AUC на венетоклак със средно 5,8 до 7,8 пъти.

За пациенти, при които се налага съпътстваща употреба на венетоклак с мощни инхибитори на CYP3A (напр. итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, ритонавир) или умерени инхибитори на CYP3A (напр. ципрофлоксацин, дилтиазем, еритромицин, флуконазол, верапамил), трябва да се прилагат дози венетоклак според таблица 7. Пациентите трябва да бъдат проследявани по-внимателно за признаци на токсичност и може да се наложи корекция на дозата. Дозата венетоклак, която е използвана преди започване на приема на инхибитора на CYP3A, трябва да се възобнови 2 до 3 дни след прекъсване на приема на инхибитора (вж. точка 4.2).

По време на лечението с венетоклак трябва да се избягват продукти от грейпфрут, севилски портокал и звезден плод (карамбол), тъй като те съдържат инхибитори на CYP3A.

Инхибитори на P-гр и BCRP

Венетоклак е субстрат на P-гр и BCRP. Едновременното приложение на единична доза рифампицин 600 mg, инхибитор на P-гр, увеличава C_{max} на венетоклак със 106% и AUC със 78% при 11 здрави участници. Съпътстващата употреба на венетоклак с инхибитори на P-гр и BCRP трябва да се избягва при започване на лечението и във фазата на титриране на дозата. Ако се налага употребата на P-гр и BCRP инхибитори, пациентите трябва да бъдат проследявани по-внимателно за признаци на токсичност (вж. точка 4.4).

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на 600 mg веднъж дневно рифампицин, мощен индуктор на CYP3A, в продължение на 13 дни при 10 здрави участници намалява C_{max} на венетоклак с 42% и AUC със 71%. Съпътстващата употреба на венетоклак с мощни индуктори на CYP3A (напр. карбамазепин, фенитоин, рифампицин) или умерени индуктори на CYP3A (напр. бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин) трябва да се избягва. Трябва да се обмислят алтернативни лечения с по-малка индукция на CYP3A. Препарати, съдържащи жълт кантарион, са протипоказани по време на лечението с венетоклак, тъй като ефикасността може да бъде намалена (вж. точка 4.3).

Азитромицин

При проучване за лекарствени взаимодействия при 12 здрави участници едновременното прилагане на 500 mg азитромицин в първия ден, последвани от 250 mg азитромицин веднъж дневно в продължение на 4 дни, води до намаляване на C_{max} на венетоклак с 25% и на AUC – с 35%. Не се налага корекция на дозата по време на краткосрочна употреба на азитромицин, когато се прилага съпътстващо с венетоклак.

Средства, понижаващи стомашната киселинност

На базата на популяционен фармакокинетичен анализ, средства, които понижават стомашната киселинност (напр. инхибитори на протонна помпа, H₂-рецепторни антагонисти, антиациди) не влияят на бионаличността на венетоклак.

Секвестранти на жлъчните киселини

Едновременното приложение на секвестранти на жлъчните киселини с венетоклак не се препоръчва, тъй като това може да намали абсорбцията на венетоклак. Ако се налага едновременно приложение на секвестрант на жлъчните киселини с венетоклак, трябва да се следва Кратката характеристика на секвестранта на жлъчните киселини, за да се намали рискът от взаимодействие, и венетоклак трябва да се прилага най-малко 4-6 часа след секвестранта.

Средства, чиято плазмена концентрация може да се промени от венетоклак

Варфарин

При проучване за лекарствени взаимодействия при трима здрави доброволци приложението на единична доза от 400 mg венетоклак с 5 mg варфарин води до увеличение от 18% до 28% на C_{max} и AUC на R-варфарин и S-варфарин. Тъй като венетоклак не е прилаган до достигане на стационарно състояние, се препоръчва внимателно да се наблюдава международното нормализирано съотношение (INR) на пациентите, приемащи варфарин.

Субстрати на P-gp, BCRP и OATP1B1

Венетоклак е инхибитор на P-gp, BCRP и OATP1B1 *in vitro*. При проучване за лекарствени взаимодействия прилагането на единична доза 100 mg венетоклак заедно с 0,5 mg дигоксин, субстрат на P-gp, води до увеличение от 35% на C_{max} на дигоксин и 9% повишаване на AUC на дигоксин. Едновременното приложение на P-gp или BCRP субстрати с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин, дабигатран, еверолимус и сиролимус) с венетоклак трябва да се избягва.

Ако се налага използването на P-gp или BCRP субстрат с тесен терапевтичен индекс, той трябва да се използва с повишено внимание. При перорално прилаган P-gp или BCRP субстрат, чувствителен на инхибиране в стомашно-чревния тракт (напр. дабигатран етексилат), приложението му трябва да се раздели от приложението на венетоклак колкото се може повече, за да се намали рискът от потенциални взаимодействия.

При съпътстващо приложение на статин (субстрат на OATP) с венетоклак се препоръчва внимателно проследяване за свързана със статина токсичност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жените

Жените трябва да избягват забременяване, докато приемат Vencluxto и най-малко 30 дни след края на лечението. Поради това жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни мерки за контрацепция по време на приема на венетоклакс и в продължение на 30 дни след спиране на лечението. Понастоящем не е известно дали венетоклакс може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви и поради това жените, използващи хормонални контрацептиви, трябва да добавят бариерен метод.

Бременност

Въз основа на ембриофетални проучвания за токсичност при животни (вж. точка 5.3) венетоклакс може да навреди на плода, когато се прилага при бременни жени.

Няма достатъчно и добре контролирани данни от употребата на венетоклакс при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Венетоклакс не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват високоефективна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали венетоклакс или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Риск за кърмачето не може да се изключи.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с Vencluxto.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на венетоклакс върху фертилитета при хора. Въз основа на тестикуларната токсичност при кучета, при клинично значими експозиции, мъжкият фертилитет може да бъде компрометиран от лечението с венетоклакс (вж. точка 5.3). Преди започване на лечението може да бъде обмислена консултация за съхранение на спермата при някои пациенти.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vencluxto не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, приемащи венетоклакс, е съобщена умора и замаяност и това трябва да се има предвид при оценката на способността на пациента за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Хронична лимфоцитна левкемия

Цялостният профил на безопасност на Vencluxto се основава на данни от 758 пациенти с ХЛЛ, лекувани в рамките на клинични изпитвания с венетоклакс в комбинация с обинутузумаб или ритуксимаб или като монотерапия. Анализът за безопасност е включвал пациенти от две проучвания фаза 3 (CLL14 и MURANO), две проучвания фаза 2 (M13-982 и M14-032) и едно проучване фаза 1 (M12-175). CLL14 е рандомизирано, контролирано изпитване, в което 212 пациенти с нелекувана до момента ХЛЛ и придружаващи заболявания са получавали венетоклакс в комбинация с обинутузумаб. MURANO е рандомизирано, контролирано изпитване, в което 194 пациенти с вече лекувана ХЛЛ са получавали венетоклакс в комбинация с ритуксимаб. В проучванията фаза 2 и

фаза 1, 352 пациенти с вече лекувана ХЛЛ, сред които 212 пациенти със 17p делеция и 146 пациенти, които са имали неуспех с инхибитор на пътя на В-клетъчния рецептор, са лекувани с венетоклак като монотерапия (вж. точка 5.1).

Най-често срещаните нежелани реакции ($\geq 20\%$) от която и да е степен при пациенти, приемащи венетоклак в проучванията с комбинирано лечение с обинутузумаб или ритуксимаб, са неутропения, диария и инфекция на горните дихателни пътища. При проучванията на монотерапия най-честите нежелани реакции са неутропения/понижен брой неутрофили, диария, гадене, анемия, умора и инфекция на горните дихателни пътища.

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции ($\geq 2\%$) при пациентите, получавали венетоклак в комбинация с обинутузумаб или ритуксимаб, са пневмония, сепсис, фебрилна неутропения и СТР. Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции ($\geq 2\%$) в проучванията на монотерапия са пневмония и фебрилна неутропения.

Остра миелоидна левкемия

Общият профил на безопасност на Vencluxto е базиран на данни от 314 пациенти с новодиагностицирана остра миелоидна левкемия (ОМЛ), лекувани в клинични изпитвания с венетоклак в комбинация с хипометилиращо средство (азациитидин или децитабин) (VIALE-A, фаза 3, рандомизирано и M14-358 фаза 1, нерандомизирано).

В проучване VIALE-A най-често появяващите се нежелани реакции ($\geq 20\%$) в каквато и да е степен при пациентите, получаващи венетоклак в комбинация с азациитидин, са тромбоцитопения, неутропения, фебрилна неутропения, гадене, диария, повръщане, анемия, умора, пневмония, хипокалиемия и понижен апетит.

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции ($\geq 5\%$) при пациентите, получаващи венетоклак в комбинация с азациитидин, са фебрилна неутропения, пневмония, сепсис и кръвоизлив.

В проучване M14-358 най-често наблюдаваните нежелани реакции ($\geq 20\%$) от каквато и да е степен при пациентите, получаващи венетоклак в комбинация с децитабин, са тромбоцитопения, фебрилна неутропения, гадене, кръвоизлив, пневмония, диария, умора, замаяност/синкоп, повръщане, неутропения, хипотония, хипокалиемия, понижен апетит, главоболие, коремна болка и анемия. Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции ($\geq 5\%$) са фебрилна неутропения, пневмония, бактеремия и сепсис.

Честотата на 30-дневна смъртност в проучване VIALE-A е 7,4% (21/283) с венетоклак в комбинация с азациитидин и 6,3% (9/144) в рамото с плацебо и азациитидин.

Честотата на 30-дневна смъртност в проучване M14-358 с венетоклак в комбинация с децитабин е 6,5% (2/31).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органни класове и честота, по MedDRA. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от

наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността.

Хронична лимфоцитна левкемия

Честотата на нежеланите реакции, съобщени при Vencluxto, в комбинация с обинтузумаб, ритуксимаб или като монотерапия при пациенти с ХЛЛ, са обобщени в таблица 8.

Таблица 8: Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пациенти с ХЛЛ, лекувани с венетоклакс

Системо-органен клас	Честота	Всички степени ^a	Степен $\geq 3^a$
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония Инфекция на горни дихателни пътища	
	Чести	Сепсис Инфекция на пикочните пътища	Сепсис Пневмония Инфекция на пикочните пътища Инфекция на горните дихателни пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения Анемия Лимфопения	Неутропения Анемия
	Чести	Фебрилна неутропения	Фебрилна неутропения Лимфопения
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хиперкалиемия Хиперфосфатемия Хипокалциемия	
	Чести	Синдром на туморен разпад Хиперурикемия	Синдром на туморен разпад Хиперкалиемия Хиперфосфатемия Хипокалциемия Хиперурикемия
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария Повръщане Гадене Запек	
	Чести		Диария Повръщане Гадене
	Нечести		Запек
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	
	Чести		Умора
Изследвания	Чести	Повишен креатинин в кръвта	
	Нечести		Повишен креатинин в кръвта

^aСъобщена е само най-високата честота, наблюдавана в клиничните изпитвания (на базата на проучванията CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 и M12-175).

Остра миелоидна левкемия

Честотата на нежеланите реакции, съобщени при Vencluxto, в комбинация с хипометилиращо средство при пациенти с ОМЛ, са обобщени в таблица 9.

Таблица 9: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти с ОМЛ, лекувани с венетоклакс

Системо-органен клас	Честота	Всички степени ^a	Степен $\geq 3^a$
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония ^b Сепсис ^b Инфекция на пикочните пътища	Пневмония ^b Сепсис ^b
	Чести		Инфекция на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения ^b Фебрилна неутропения Анемия ^b Тромбоцитопения ^b	Неутропения ^b Фебрилна неутропения Анемия ^b Тромбоцитопения ^b
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хипокалиемия Намален апетит	Хипокалиемия
	Чести	Синдром на туморен разпад	Намален апетит
	Нечести		Синдром на туморен разпад
Нарушения на нервната система	Много чести	Замаяност/синкоп ^b Главоболие	
	Чести		Замаяност/синкоп ^b
	Нечести		Главоболие
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония Кръвоизлив ^b	Кръвоизлив ^b
	Чести		Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Диспнея	
	Чести		Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Диария Повръщане Стоматит Коремна болка	
	Чести		Гадене Диария Повръщане
	Нечести		Стоматит
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Холецистит/холелитиаза ^b	Холецистит/холелитиаза ^b

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия	
	Нечести		Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора Астения	
	Чести		Умора Астения
Изследвания	Много чести	Понижено тегло Повишен билирубин в кръвта	
	Чести		Понижено тегло Повишен билирубин в кръвта
<p>^aСъобщена е само най-високата честота, наблюдавана в клиничните изпитвания (на базата на проучванията VIALE-A и M14-358).</p> <p>^bВключва множество термини за нежеланата реакция.</p>			

Прекратяване на лечението и намаления на дозата поради нежелани реакции

Хронична лимфоцитна левкемия

Прекратяване на лечението поради нежелани реакции е настъпило при 16% от пациентите, лекувани с венетоклак в комбинация с обинутузумаб или ритуксимаб съответно в проучванията CLL14 и MURANO. В проучванията на венетоклак като монотерапия 11% от пациентите са прекратили участието си поради нежелани реакции.

Намалявания на дозата поради нежелани реакции са настъпили при 21% от пациентите, лекувани с комбинацията от венетоклак и обинутузумаб в проучването CLL14, при 15% от пациентите, лекувани с комбинацията от венетоклак и ритуксимаб в проучването MURANO, и при 14% от пациентите, лекувани в проучванията на венетоклак като монотерапия.

Временно спиране на приема поради нежелани реакции настъпва при 74% от пациентите, лекувани с комбинацията от венетоклак и обинутузумаб в проучването CLL14 и при 71% от пациентите, лекувани с комбинацията от венетоклак и ритуксимаб в проучването MURANO; най-честата нежелана реакция, която води до временно спиране на приема на венетоклак, е била неутропенията (съответно 41% и 43% в проучванията CLL14 и MURANO). В проучванията на венетоклак като монотерапия временно спиране на приема поради нежелани реакции настъпва при 40% от пациентите; най-честата нежелана реакция, която води до временно спиране на приема, е била неутропенията (5%).

Остра миелоидна левкемия

В проучването VIALE-A прекратяване на венетоклак поради нежелани реакции се наблюдава при 24% от пациентите, лекувани с комбинация на венетоклак и азацитидин. Намаляване на дозата на венетоклак поради нежелани реакции се наблюдава при 2% от пациентите. Прекъсване на приложението на венетоклак поради нежелани реакции се наблюдава при 72% от пациентите. При пациентите, които постигат изчистване на костния мозък от левкемия, 53% са имали прекъсване на приложението за ANC < 500/микролитър. Най-честите нежелани реакции, които водят до прекъсване на приложението (> 10%) на венетоклак, са фебрилна неутропения, неутропения, пневмония и тромбоцитопения.

В проучването M14-358 прекратяване на венетоклак поради нежелани реакции се наблюдава при 26% от пациентите, лекувани с комбинация на венетоклак и децитабин. Намаление на дозата на венетоклак поради нежелани реакции се наблюдава при 6% от пациентите. Прекъсване на приложението на венетоклак поради нежелани реакции се наблюдават при 65% от пациентите; най-честите нежелани реакции, които водят до прекъсване на приложението ($\geq 5\%$) на венетоклак, са фебрилна неутропения, неутропения/понижен брой на неутрофилите, пневмония, понижен брой на тромбоцитите и понижен брой на белите кръвни клетки.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на туморен разпад

Синдромът на туморен разпад е важен установен риск при започване на лечение с венетоклак.

Хронична лимфоцитна левкемия

В началните проучвания фаза 1 за установяване на дозата, които са имали по-кратка (2 до 3 седмици) фаза на титриране и по-висока начална доза, честотата на СТР е била 13% (10/77; 5 лабораторни СТР; 5 клинично изяви СТР), включително 2 летални изхода и 3 случая на остра бъбречна недостатъчност, при 1 от които се е наложила диализа.

Рискът от СТР е намален след ревизия на схемата на дозиране и модификация на профилактиката и мерките за проследяване (вж. точка 4.2). При клиничните проучвания с венетоклак пациентите с какъвто и да е измерим лимфен възел ≥ 10 cm или тези, които имат едновременно $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ и какъвто и да е измерим лимфен възел ≥ 5 cm, са хоспитализирани за осигуряване на по-интензивна хидратация и проследяване през първия ден на дозиране при 20 mg и при 50 mg по време на фазата на титриране (вж. точка 4.2).

При 168 пациенти с ХЛЛ, започнали с дневна доза от 20 mg и увеличили за 5 седмици дневната доза до 400 mg в проучванията M13-982 и M14-032, честотата на СТР е 2%. Всички случаи са на лабораторен СТР (отклонения в лабораторните показатели, отговарящи на ≥ 2 от следните критерии в рамките на 24 часа един от друг: калий > 6 mmol/l, пикочна киселина > 476 μ mol/l, калций $< 1,75$ mmol/l или фосфор $> 1,5$ mmol/l; или са отчетени като събития на СТР) и се наблюдават при пациенти, които са имали един или повече лимфни възли ≥ 5 cm или $ALC \geq 25 \times 10^9/l$. При тези пациенти не е наблюдаван СТР с клинични последици като остра бъбречна недостатъчност, сърдечни аритмии или внезапна смърт и/или припадъци. Всички пациенти са имали $CrCl \geq 50$ ml/min.

В това открито, рандомизирано, фаза 3 проучване (MURANO) честотата на СТР е 3% (6/194) сред пациентите, лекувани с венетоклак + ритуксимаб. След включването на 77/389 пациенти, протоколът е изменен, за да се включи актуалната профилактика за СТР и мерките за проследяване, описани в „Дозировка“ (вж. точка 4.2). Всички събития на СТР са настъпили по време на фазата на титриране на дозата на венетоклак и са отзвучали в рамките на два дни. Всичките шест пациенти са завършили титрирането на дозата и са достигнали до препоръчителната дневна доза от 400 mg венетоклак. Не е наблюдаван клинично проявен СТР при пациенти, които са спазвали актуалната в момента 5-седмична схема за титриране на дозата и за профилактика на СТР и мерки за проследяване (вж. точка 4.2). Честотата на отклоненията в лабораторните резултати от степен ≥ 3 , свързани със СТР, са хиперкалиемия – 1%, хиперфосфатемия – 1% и хиперурикемия – 1%.

В откритото, рандомизирано, фаза 3 проучване (CLL14) честотата на СТР е 1,4% (3/212) сред пациентите, лекувани с венетоклак + обинутузумаб. Всички три събития на СТР са отзвучали и не са довели до оттегляне от проучването. Прилагането на обинутузумаб е забавено при два случая в отговор на събитията на СТР.

При постмаркетингово проследяване се съобщава за събития на СТР, включително с летален изход, след еднократна доза 20 mg венетоклак (вж. точки 4.2 и 4.4).

Остра миелоидна левкемия

В рандомизираното проучване фаза 3 (VIALE-A) с венетоклак в комбинация с азациитидин честотата на СТР е 1,1% (3/283, 1 клиничен СТР). При проучването се изисква понижаване на броя на белите кръвни клетки до $< 25 \times 10^9/l$ преди започване на венетоклак и схема на титриране на дозата в допълнение към стандартните мерки за профилактика и проследяване (вж. точка 4.2). Всички случаи на СТР се наблюдават по време на титриране на дозата.

В проучване M14-358 не са получени съобщения за събития на лабораторно или клинично проявен СТР при венетоклак в комбинация с децитабин.

Неутропения и инфекции

Неутропенията е установен риск при лечението с Vencluxto.

Хронична лимфоцитна левкемия

В проучването CLL14 неутропения (от всички степени) се съобщава при 58% от пациентите в рамото венетоклак + обинутузумаб; 41% от пациентите, лекувани с венетоклак + обинутузумаб, са спирали временно приема, а 2% от пациентите са прекратили приема на венетоклак поради неутропения. Неутропения от степен 3 се съобщава при 25% от пациентите, а неутропения от степен 4 – при 28% от пациентите. Медианата на продължителността на неутропенията от степен 3 или 4 е 22 дни (диапазон: 2 до 363 дни). Фебрилна неутропения се съобщава при 6% от пациентите, инфекции от степен ≥ 3 - при 19%, а сериозни инфекции - при 19% от пациентите. Смъртни случаи поради инфекции настъпват при 1,9% от пациентите, докато са на лечение и при 1,9% от пациентите след прекратяване на лечението.

В проучването MURANO неутропения (от всички степени) се съобщава при 61% от пациентите в рамото венетоклак + ритуксимаб. Четиридесет и три процента от пациентите, лекувани с венетоклак + ритуксимаб, са спирали временно приема, а 3% от пациентите са прекратили венетоклак поради неутропения. Неутропения от степен 3 се съобщава при 32% от пациентите, а неутропения от степен 4 – при 26% от пациентите. Медианата на продължителността на неутропенията от степен 3 или 4 е 8 дни (диапазон: 1 до 712 дни). При лечението с венетоклак + ритуксимаб фебрилна неутропения се съобщава при 4% от пациентите, инфекции от степен ≥ 3 – при 18%, а сериозни инфекции – при 21% от пациентите.

Остра миелоидна левкемия

В проучване VIALE-A степен ≥ 3 неутропения се съобщава при 45% от пациентите. Реакциите, посочени по-долу, се съобщават съответно в рамото с венетоклак + азациитидин спрямо рамото с плацебо + азациитидин: фебрилна неутропения 42% спрямо 19%, степен ≥ 3 инфекции 64% спрямо 51% и сериозни инфекции 57% спрямо 44%.

В проучване M14-358 неутропения се съобщава при 35% (всички степени) и 35% (степен 3 или 4) от пациентите в рамото с венетоклак + децитабин.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот на венетоклак. Пациентите, при които настъпи предозиране, трябва да бъдат внимателно проследявани и да им се осигури подходящо поддържащо лечение. По време на фазата на титриране на дозата лечението трябва да се прекъсне и пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на СТР (температура, втрисане, гадене, повръщане, обърканост, задух, припадъци, неравномерен сърдечен ритъм, тъмна или мътна урина, необичайна умора, мускулни или ставни болки, коремна болка и раздуване на корема), заедно с други форми на токсичност (вж. точка 4.2). Въз основа на големия обем на разпределение на венетоклак и свързването му с протеините във висока степен, малко вероятно е диализата да доведе до значително отстраняване на венетоклак от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антинеопластични агенти, АТС код: L01XX52

Механизъм на действие

Венетоклак е мощен, селективен инхибитор на протеина В-клетъчен лимфом (BCL)-2, един антиапоптозен протеин. Свърхекспресията на BCL-2 е доказана в ХЛЛ и ОМЛ клетки, при които той медира преживяемостта на туморните клетки и е свързан с резистентност към химиотерапевтици. Венетоклак се свързва директно към ВН3-свързващата бразда на BCL-2, измествайки ВН3-мотив-съдържащите проапоптотични протеини като BИМ, за да инициира пропускливостта на външната митохондриална мембраната (МОМР), активиране на каспазата и програмираната клетъчна смърт. При неклинични проучвания венетоклак е показал цитотоксична активност в туморните клетки, които свръхекспресират BCL-2.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

Ефектът върху QTc-интервала на многократни дози венетоклак до 1 200 mg веднъж дневно е оценен в едно открито проучване с едно рамо при 176 пациенти. Венетоклак няма ефект върху QTc-интервала и няма връзка между експозицията на венетоклак и промяна на QTc-интервала.

Клинична ефикасност и безопасност

Хронична лимфоцитна левкемия

Венетоклак в комбинация с обинутузумаб за лечението на пациенти с нелекувана до момента ХЛЛ – проучване BO25323 (CLL14)

Рандомизирано (1:1), многоцентрово, открито, фаза 3 проучване оценява ефикасността и безопасността на венетоклак + обинутузумаб спрямо обинутузумаб + хлорамбуцил при пациенти с нелекувана до момента ХЛЛ и придружаващи заболявания (общ резултат по скалата Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] >6 или креатининов клирънс [CrCl] <70 ml/min). Пациентите в проучването са били оценени за риска от СТР и получават съответната профилактика преди приложението на обинутузумаб. Всички пациенти са получавали обинутузумаб 100 mg през Цикъл 1 Ден 1, последван от 900 mg, който може да е прилаган на Ден 1 или Ден 2, след това дози по 1 000 mg на Дни 8 и 15 от Цикъл 1 и на Ден 1 от всеки последващ цикъл за общо 6 цикъла. На Ден 22 от Цикъл 1 пациентите в рамото на венетоклак + обинутузумаб започват 5-седмичната схема за титриране на дозата на венетоклак, продължавайки до Цикъл 2 Ден 28. След завършване на схемата за титриране на дозата, пациентите продължават с венетоклак 400 mg веднъж дневно от Цикъл 3 Ден 1 до последния ден на Цикъл 12. Всеки цикъл е от 28 дни. Пациентите, рандомизирани в рамото на обинутузумаб + хлорамбуцил, са получавали 0,5 mg/kg хлорамбуцил перорално на Ден 1 и Ден 15 от

Цикли 1 – 12. Пациентите са продължили да бъдат проследявани за прогресия на заболяването и обща преживяемост (OS) след завършване на терапията.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходното ниво са подобни между рамената на изпитването. Медианата на възрастта е 72 години (диапазон: 41 до 89 години), 89% са бели и 67% са мъже; 36% и 43% съответно са степен В и С по Binet. Медианата на CIRS е 8,0 (диапазон: 0 до 28) и 58% от пациентите са имали CrCl <70 ml/min. Деления 17p е открита при 8% от пациентите, TP53 мутации – при 10%, деления 11q – при 19% и немутирал IgVH – при 57%. Медианата на времето на проследяване към първичния анализ е 28 месеца (диапазон: 0 до 36 месеца).

На изходното ниво медианата на броя на лимфоцитите е 55×10^9 клетки/l и в двете рамена на проучването. На Цикъл 1 Ден 15 медианата на броя се понижава до $1,03 \times 10^9$ клетки/l (диапазон: 0,2 до $43,4 \times 10^9$ клетки/l) в рамото на обинутузумаб + хлорамбуцил и $1,27 \times 10^9$ клетки/l (диапазон: 0,2 до $83,7 \times 10^9$ клетки/l) в рамото на венетоклак + обинутузумаб.

Преживяемост без прогресия (PFS) е оценявана от изследователите според указанията на Международния симпозиум за Хронична лимфоцитна левкемия (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWCLL), актуализирани според указанията на работната група, спонсорирана от Националния институт за рак (National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) guidelines) (2008 г.).

Към момента на първичния анализ (дата на заключване на данните 17 август 2018 г.), 14% (30/216) от пациентите в рамото на венетоклак + обинутузумаб са имали събитие на PFS на прогресия на заболяването или смърт в сравнение с 36% (77/216) в рамото на обинутузумаб + хлорамбуцил, както е оценено от изследователите (коефициент на риска [HR]: 0,35 [95% доверителен интервал [CI]: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, стратифициран логаритмично преобразуван ранков тест). Медианата на PFS не се достига в нито едно рамо на проучването.

Преживяемостта без прогресия също е оценена от Независима комисия за оценка на резултатите (Independent Review Committee, IRC) и е в съответствие с оценената от изследователя PFS.

Оценената от изследователя обща честота на отговор (ORR) е 85% (95% CI: 79,2; 89,2) и 71% (95% CI: 64,8; 77,2) съответно в рамото на венетоклак + обинутузумаб и в рамото на обинутузумаб + хлорамбуцил ($p = 0,0007$, тест на Cochran-Mantel-Haenszel). Оценената от изследователя пълна ремисия + пълна ремисия с непълно възстановяване на костния мозък (CR + CRi) е съответно 50% и 23% в рамото на венетоклак + обинутузумаб и в рамото на обинутузумаб + хлорамбуцил ($p < 0,0001$, тест на Cochran-Mantel-Haenszel).

Минималната резидуална болест (MRD) в края на лечението е оценена чрез използване на алел-специфична олигонуклеотидна полимеразна верижна реакция (ASO-PCR). Отрицателният резултат за MRD се определя като по-малко от една ХЛЛ клетка на 10^4 левкоцити. Честотите на негативни за MRD резултати в периферна кръв са 76% (95% CI: 69,2; 81,1) в рамото на венетоклак + обинутузумаб в сравнение с 35% (95% CI: 28,8; 42,0) в рамото на обинутузумаб + хлорамбуцил ($p < 0,0001$). Съгласно протокола MRD в костния мозък трябва да се оценява само при пациенти с отговор (CR/CRi и частична ремисия [PR]). Честотите на негативните за MRD резултати в костен мозък са 57% (95% CI: 50,1; 63,6) в рамото на венетоклак + обинутузумаб и 17% (95% CI: 12,4; 22,8) в рамото на обинутузумаб + хлорамбуцил ($p < 0,0001$).

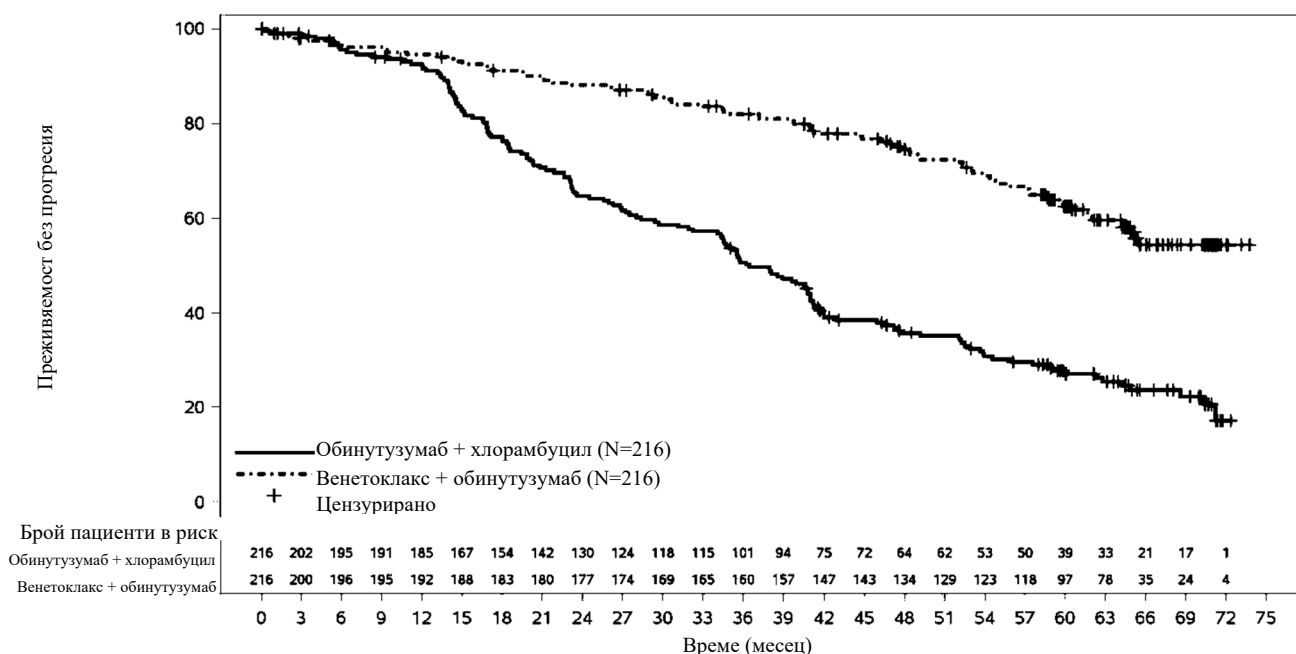
65-месечно проследяване

Ефикасността е оценена след медиана на проследяване 65 месеца (дата на заключване на данните 8 ноември 2021 г.). Резултатите за ефикасност от 65-месечното проследяване в CLL14 са представени в таблица 10. Кривата на Kaplan-Meier на оценената от изследователя PFS е показана на фигура 1.

Таблица 10: Оценени от изследователя резултати за ефикасност в CLL14 (65-месечно проследяване)

Крайна точка	Венетоклак + обинутузумаб N = 216	Обинутузумаб + хлорамбуцил N = 216
Преживяемост без прогресия		
Брой събития (%)	80 (37)	150 (69)
Медиана, месеци (95% CI)	NR (64,8, NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Коефициент на риск, стратифициран (95% CI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Обща преживяемост		
Брой събития (%)	40 (19)	57 (26)
Коефициент на риск, стратифициран (95% CI)	0,72 (0,48; 1,09)	
CI= доверителен интервал; NE = неоценимо; NR = не е достигнато		

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за оценената от изследователя преживяемост без прогресия (intent-to-treat популация) в CLL14 с проследяване от 65 месеца



Ползата по отношение на PFS от лечението с венетоклак + обинутузумаб спрямо лечението с обинутузумаб + хлорамбуцил се наблюдава сред всички подгрупи от оценени пациенти, включително високорискови пациенти с делеция 17p и/или TP53 мутация и/или немутирал IgVH.

Венетоклак в комбинация с ритуксимаб за лечение на пациенти с ХЛЛ, които са провели поне една предходна терапия – проучване GO28667 (MURANO)

Рандомизирано (1:1), многоцентрово, открито, фаза 3 проучване оценява ефикасността и безопасността на венетоклак + ритуксимаб спрямо бендамустин + ритуксимаб при пациенти с предходна терапия за ХЛЛ. Пациентите в рамото на венетоклак + ритуксимаб са завършили 5-седмичната схема за титриране на дозата на Venclyxto и след това са получавали 400 mg веднъж дневно в продължение на 24 месеца, считано от Цикъл 1 Ден 1 от приема на ритуксимаб при липса на прогресия на болестта или неприемлива токсичност. Прилагането на ритуксимаб започва след 5-седмичната схема за титриране на дозата, в доза 375 mg/m² за Цикъл 1 и 500 mg/m² за Цикли 2 – 6. Всеки цикъл е по 28 дни. Пациентите, рандомизирани на бендамустин + ритуксимаб, получават бендамустин в доза 70 mg/m² на Ден 1 и 2 в продължение на 6 цикъла и ритуксимаб, както е описано по-горе.

Медианата на възрастта е 65 години (диапазон: 22 до 85); 74% са мъже и 97% са бели. Медианата на времето от момента на диагностициране е 6,7 години (диапазон: 0,3 до 29,5). Медианата на предходните линии на лечение е 1 (диапазон: 1 до 5); включва алкилиращи средства (94%), анти-CD20 антитела (77%), инхибитори на В-клетъчните рецепторни пътища (2%) и предходни пуринови аналози (81%, включително 55% флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб (FCR)). На изходното ниво 47% от пациентите са имали един или няколко възела ≥ 5 cm, и 68% са имали ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Делецията 17p е открита при 27% от пациентите, мутациите *TP53* – при 26%, делецията 11q – при 37% и немутирал *IgVH* ген – при 68%. Медианата на времето на проследяване при първичния анализ е 23,8 месеца (диапазон: 0,0 до 37,4 месеца).

Преживяемост без прогресия е оценявана от изследователите, като са използвали указанията на IWCLL, актуализирани според указанията на NCI-WG (2008 г.).

Към момента на първичния анализ (крайна дата за заключване на данните 8 май 2017 г.) при 16% (32/194) от пациентите в рамото на венетоклак + ритуксимаб се наблюдава събитие на PFS в сравнение с 58% (114/195) в рамото на бендамустин + ритуксимаб (HR: 0,17 [95% CI: 0,11; 0,25]; $p < 0,0001$, стратифициран логаритмично преобразуван ранков тест). Събитията на PFS включват 21 случая на прогресия на заболяването и 11 смъртни случая в рамото на венетоклак + ритуксимаб и 98 случая на прогресия на заболяването и 16 смъртни случая в рамото на бендамустин + ритуксимаб. Медианата на PFS не се достига в рамото на венетоклак + ритуксимаб и е 17,0 месеца (95% CI: 15,5; 21,6) в рамото на бендамустин + ритуксимаб.

Оценките на PFS на 12 и 24 месеца са съответно 93% (95% CI: 89,1; 96,4) и 85% (95% CI: 79,1; 90,6) в рамото на венетоклак + ритуксимаб и 73% (95% CI: 65,9; 79,1) и 36% (95% CI: 28,5; 44,0) в рамото на бендамустин + ритуксимаб.

Резултатите за ефикасност за първичния анализ са оценени също и от IRC, като показват статистическо значимо намаляване с 81% на риска от прогресия или смърт при пациенти, лекувани с венетоклак + ритуксимаб (HR: 0,19 [95% CI: 0,13; 0,28]; $p < 0,0001$).

Оценената от изследователя ORR при пациентите, лекувани с венетоклак + ритуксимаб, е 93% (95% CI: 88,8; 96,4), с честота на CR + CRi 27%, честота на нодулна частична ремисия (nPR) 3% и честота на PR 63%. При пациентите, лекувани с бендамустин + ритуксимаб, ORR е 68% (95% CI: 60,6; 74,2), с честота на CR + CRi 8%, честота на nPR 6% и честота на PR 53%. Медиана на продължителност на отговора (DOR) не е достигната при медиана на времето на проследяване приблизително 23,8 месеца. Оценената от IRC ORR при пациентите, лекувани с венетоклак + ритуксимаб, е 92% (95% CI: 87,6; 95,6), с честота на CR + CRi 8%, честота на nPR 2% и честота на PR 82%. При пациентите, лекувани с бендамустин + ритуксимаб, оценената от IRC ORR е 72% (95% CI: 65,5; 78,5), с честота на CR + CRi 4%, честота на nPR 1% и честота на PR 68%. Несъответствието между оценките на IRC и оценките на изследователя за честота на CR се дължи на интерпретирането на остатъчната аденопатия при КТ изследванията. Осемнадесет пациенти в рамото на венетоклак + ритуксимаб и 3 пациенти в рамото на бендамустин + ритуксимаб имат негативен резултат от костен мозък и лимфни възли < 2 cm.

MRD в края на комбинирано лечение е оценена чрез използване на ASO-PCR и/или флоуцитометрия. Отрицателният резултат за MRD се определя като по-малко от една ХЛЛ клетка на 10^4 левкоцити. Честотите на негативни за MRD резултати в периферна кръв са 62% (95% CI: 55,2; 69,2) в рамото на венетоклак + ритуксимаб в сравнение с 13% (95% CI: 8,9; 18,9) в рамото на бендамустин + ритуксимаб. Сред пациентите с налични резултати от изследването за MRD в периферна кръв, е установено, че 72% (121/167) в рамото на венетоклак + ритуксимаб и 20% (26/128) в рамото на бендамустин + ритуксимаб са негативни за MRD. Честотите на негативните за MRD резултати в костен мозък са 16% (95% CI: 10,7; 21,3) в рамото на венетоклак + ритуксимаб и 1% (95% CI: 0,1; 3,7) в рамото на бендамустин + ритуксимаб. Сред пациентите с налични резултати от изследването за MRD в костен мозък е установено, че 77% (30/39) в рамото на венетоклак + ритуксимаб и 7% (2/30) в рамото на бендамустин + ритуксимаб са негативни за MRD.

Медианата на OS не е достигната и в двете терапевтични рамена. Смърт е настъпила при 8% (15/194) от пациентите, лекувани с венетоклак + ритуксимаб, и при 14% (27/195) от пациентите, лекувани с бендамустин + ритуксимаб (коefficient на риск: 0,48 [95% CI: 0,25; 0,90]).

Към крайната дата за заключване на данните 12% (23/194) от пациентите в рамото на венетоклак + ритуксимаб и 43% (83/195) от пациентите в рамото на бендамустин + ритуксимаб започват ново антилевкемично лечение или са починали (стратифициран coefficient на риск: 0,19; [95% CI: 0,12; 0,31]). Медианата на времето до ново антилевкемично лечение или смърт не е достигната в рамото на венетоклак + ритуксимаб и е 26,4 месеца в рамото на бендамустин + ритуксимаб.

59-месечно проследяване

Ефикасността е оценена след медиана на проследяване 59 месеца (крайна дата за заключване на данните 8 май 2020 г.). Резултатите за ефикасност от 59-месечното проследяване в MURANO са представени в таблица 11.

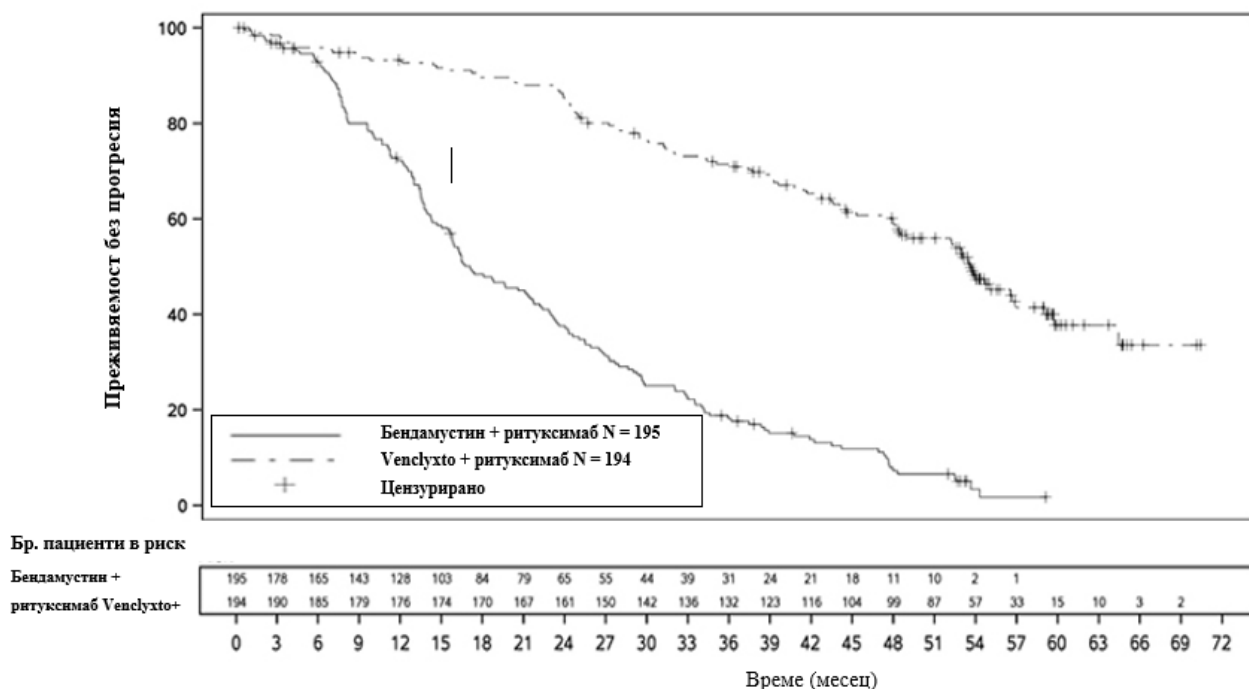
Таблица 11: Оценени от изследователя резултати за ефикасност в MURANO (59-месечно проследяване)

Крайна точка	Венетоклак + ритуксимаб N = 194	Бендамустин + ритуксимаб N = 195
Преживяемост без прогресия		
Брой събития (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Медиана, месеци (95% CI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Коефициент на риск, стратифициран (95% CI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Обща преживяемост		
Брой събития (%)	32 (16)	64 (33)
Коефициент на риск (95% CI)	0,40 (0,26; 0,62)	
Оценка на 60 месеца, % (95% CI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Време до следващо антилевкемично лечение		
Брой събития (%) ^o	89 (46)	149 (76)
Медиана, месеци (95% CI)	58 (55,1, NE)	24 (20,7; 29,5)
Коефициент на риск, стратифициран (95% CI)	0,26 (0,20; 0,35)	
Негативен за MRD резултат^b		
Периферна кръв в края на лечението, n (%) ^f	83 (64)	NA ^e
Оценка на PFS за 3 години от края на лечението, % (95% CI) ^e	61 (47,3; 75,2)	NA ^e
Оценка на OS за 3 години от края на лечението, % (95% CI) ^e	95 (90,0; 100,0)	NA ^e
CI = доверителен интервал; MRD = минимална резидуална болест; NE = неоченимо; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; NA = неприложимо. ^a 87 и 14 събития в рамото на венетоклак + ритуксимаб се дължат на прогресия на болестта и смърт в сравнение със съответно 148 и 19 събития в рамото на бендамустин + ритуксимаб. ^o 68 и 21 събития в рамото на венетоклак + ритуксимаб се дължат на започване на ново антилевкемично лечение при пациентите и смърт в сравнение със съответно 123 и 26 събития в рамото на бендамустин + ритуксимаб. ^b Минималната резидуална болест е оценена чрез използване на алел-специфична олигонуклеотидна полимеразна верижна реакция (ASO-PCR) и/или флоуцитометрия. Граничната стойност за негативен статус е една ХЛЛ клетка на 10 ⁴ левкоцита. ^f При пациентите, завършили лечението с венетоклак без прогресия (130 пациенти). ^o При пациентите, завършили лечението с венетоклак без прогресия и с негативен за MRD резултат (83 пациенти). ^e Няма еквивалент на визитата за край на лечението в рамото на бендамустин + ритуксимаб.		

Общо 130 пациенти в рамото на венетоклак + ритуксимаб завършват 2-годишно лечение с венетоклак без прогресия. При тези пациенти оценката на PFS за 3 години след лечение е 51% (95 % CI: 40,2; 61,9).

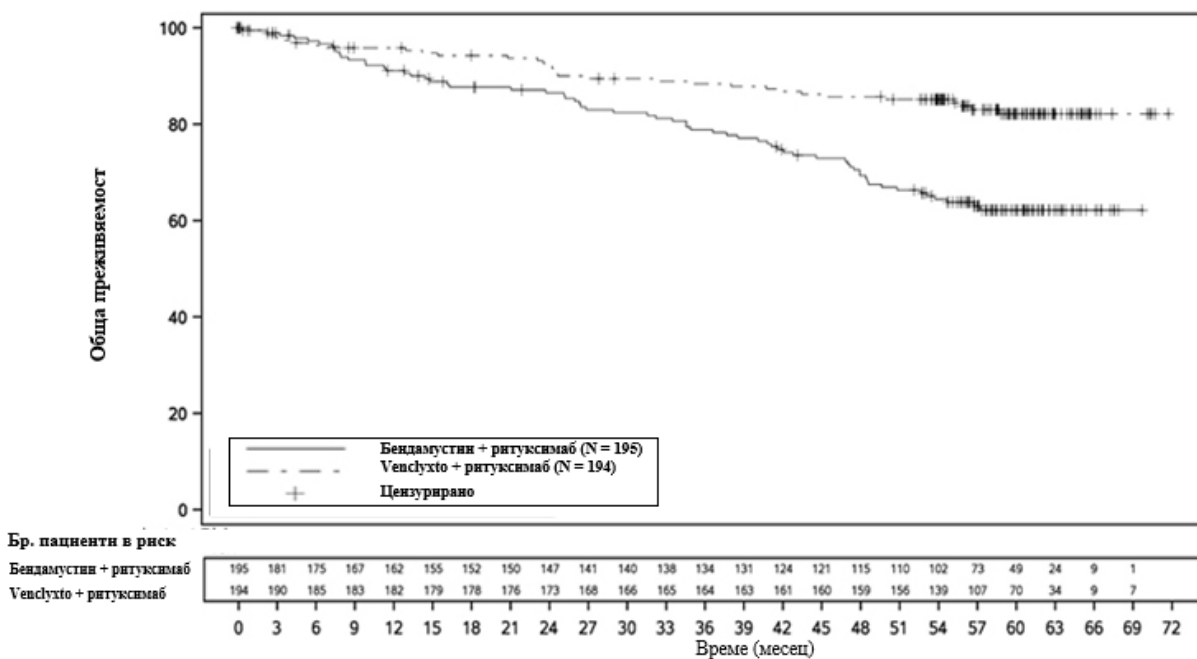
Кривата на Kaplan-Meier за оценена от изследователя PFS е показана на фигура 2.

Фигура 2: Крива на Kaplan-Meier за оценената от изследователя преживяемост без прогресия (ITT-популация) в MURANO (крайна дата за заключване на данните 8 май 2020 г.) с период на проследяване 59 месеца.



Кривата на Kaplan-Meier за общата преживяемост е показана на фигура 3.

Фигура 3: Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост (ITT-популация) в MURANO (крайна дата за заключване на данните 8 май 2020 г.) с период на проследяване 59 месеца.



Резултати от анализите по подгрупи

Наблюдаваната полза от венетоклак + ритуксимаб по отношение на PFS в сравнение с бендамустин + ритуксимаб се наблюдава консистентно във всички подгрупи на оценени пациенти, включително високорискови пациенти с делеция 17p/TP53 мутация и/или немутирал IgVH (фигура 4).

Фигура 4: Таблица на Forest за оценената от изследователя преживяемост без прогресия в подгрупи от MURANO (крайна дата за заключване на данните 8 май 2020 г.) с период на проследяване 59 месеца.

Подгрупи	Бендамустин+ ритуксимаб (N = 195)		Медиана (месеци)	N	Венетоклак+ ритуксимаб (N = 194)		Коефициент на риск	95% Wald CI	Венетоклак+ ритуксимаб подобрене	Bendamustine+ ритуксимаб подобрене
	Общо n	n			Медиана (месеци)	Медиана (месеци)				
Всички пациенти	389	195	17,0	194	53,6	0,21	(0,16, 0,27)			
Хромозомна 17p делеция (централна)										
Нормално състояние	250	123	21,6	127	55,1	0,19	(0,13, 0,27)			
Абнормно състояние	92	46	14,6	46	47,9	0,27	(0,16, 0,45)			
p53 мутация и/или 17p делеция (централна)										
Липсва мутация	201	95	22,9	106	56,6	0,18	(0,12, 0,26)			
Налице е мутация	147	75	14,2	72	45,3	0,26	(0,17, 0,38)			
Възrastова група 65 (год.)										
< 65	186	89	15,4	97	49,0	0,20	(0,14, 0,29)			
≥ 65	203	106	21,7	97	57,0	0,20	(0,14, 0,30)			
Възrastова група 75 (год.)										
< 75	336	171	16,4	165	53,5	0,21	(0,16, 0,28)			
≥ 75	53	24	20,0	29	64,5	0,24	(0,12, 0,51)			
Брой предходни схеми										
1	228	117	16,4	111	54,0	0,18	(0,13, 0,26)			
> 1	161	78	18,6	83	53,1	0,25	(0,17, 0,38)			
Bulky disease (най-голям диаметър на лимфните възли)										
< 5 cm	197	97	16,6	100	53,8	0,21	(0,14, 0,30)			
≥ 5 cm	172	88	15,8	84	48,4	0,19	(0,13, 0,29)			
Статус на IgVH мутация на изходно ниво										
Налице е мутация	104	51	24,2	53	NE	0,14	(0,07, 0,26)			
Липсва мутация	246	123	15,7	123	52,2	0,19	(0,13, 0,26)			
Рефрактерност срещу рецидив при последния вид терапия										
Рефрактерност	59	29	13,6	30	31,9	0,34	(0,17, 0,66)			
Рецидив	330	166	18,6	164	53,8	0,19	(0,14, 0,25)			

Статусът за наличие на 17p делеция се определя на базата на резултати от изследвания от централната лаборатория.

Нестратифициран коефициент на риска е представен върху оста X в логаритмичен мащаб.

NE = неоценено.

Венетоклак като монотерапия при лечението на пациенти с ХЛЛ, носители на 17p делеция или TP53 мутация – проучване M13-982

Безопасността и ефикасността на венетоклак са оценени в открито, многоцентрово проучване с едно рамо (M13-982) при 107 пациенти с предшествашо лечение за ХЛЛ, със 17p делеция. Пациентите са следвали 4 до 5-седмична схема на титриране на дозата, започвайки от 20 mg и увеличавайки до 50 mg, 100 mg, 200 mg и накрая до 400 mg веднъж дневно. Пациентите са продължили да получават венетоклак 400 mg веднъж дневно до прогресия на болестта или установяване на неприемлива токсичност. Медианата на възрастта е била 67 години (диапазон: от 37 до 85 години); 65% са били мъже, а 97% са били бели. Медианата на времето от поставяне на диагнозата е 6,8 години (диапазон: 0,1 до 32 години; N = 106). Медианата на броя на предишни анти-ХЛЛ лечения е 2 (диапазон: от 1 до 10 лечения); 49,5% с предшестваш нуклеозиден аналог, 38% с предшестваш ритуксимаб и 94% с предшестваш алкилиращ агент (включително 33% с предшестваш бендамустин). На изходното ниво 53% от пациентите са имали един или повече възли ≥ 5 cm, а 51% са имали ALC ≥ 25 x 10⁹/L. 37% (34/91) от пациентите са били резистентни на флударабин, 81% (30/37) са носители на немутирал IgVH ген, а 72% (60/83) са имали TP53 мутация. Медианата на времето на лечение към момента на оценката е 12 месеца (диапазон: от 0 до 22 месеца).

Първичната крайна точка за ефикасност е ORR, както е оценена от IRC, с помощта на актуализираните от IWCLL указания на NCI-WG (2008). Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 12. Данни за ефикасност са представени за 107 пациенти, с крайна дата за събиране на

данните 30 април 2015 г. Допълнително са включени 51 пациенти в разширена кохорта за безопасност. Резултатите за ефикасност, оценена от изследователя, са представени за 158 пациенти, с крайна дата за събиране на данните 10 юни 2016 г. Медианата на времето на лечение за 158 пациенти е 17 месеца (диапазон: 0 до 34 месеца).

Таблица 12: Резултати за ефикасност при пациенти с предшестващо лечение на ХЛЛ, със 17p делеция (проучване M13-982)

Крайна цел	Оценка на IRC (N=107) ^a	Оценка на изследователя (N=158) ^b
Крайна дата за събиране на данните	30 април 2015 г.	10 юни 2016 г.
ORR, % (95% CI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, месеци, медиана (95% CI)	NR	27,5 (26,5, NR)
PFS, % (95% CI)		
Изчислена за 12 месеца	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
Изчислена за 24 месеца	NA	52 (43; 61)
PFS, месеци, медиана (95% CI)	NR	27.2 (21,9; NR)
TTR, месеци, медиана (диапазон)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)

^aЕдин пациент не е носител на 17p делеция.

^bВключва 51 допълнително включени пациенти от разширената кохорта за безопасност.

CI = доверителен интервал; CR = пълна ремисия; CRi = пълна ремисия с непълно възстановяване на костния мозък; DOR = продължителност на отговора; IRC = Комитет за независима оценка; nPR = нодулна PR; NA = не е приложимо; NR = не е достигнато; ORR = обща честота на отговор; PFS = преживяемост без прогресия; PR = частична ремисия; TTR = време до първия отговор

Минималната резидуална болест (MRD) се оценява с помощта на флоуцитометрия при 93 от 158 пациенти, които са постигнали CR, CRi или PR с ограничена резидуална болест при лечение с венетоклак. Отрицателният резултат за MRD се определя като резултат под 0,0001 (<1 ХЛЛ клетки на 10⁴ левкоцити в пробата). Двадесет и седем процента (42/158) от пациентите са били MRD-отрицателни според резултатите от периферна кръв, включително и 16 пациенти, които също са били MRD-отрицателни според резултатите от костния мозък.

Венетоклак като монотерапия при лечението на пациенти с ХЛЛ, които са имали неуспех с инхибитор на пътя на В-клетъчния рецептор – проучване M14-032

Ефикасността и безопасността на венетоклак при пациенти с ХЛЛ, които преди това са били лекувани и са имали неуспех от терапия с ибрутиниб или идеализиб, са оценени в едно открито, многоцентрово, нерандомизирано проучване фаза 2 (M14-032). Пациентите са получавали венетоклак по препоръчителна схема на титриране на дозата. Пациентите са продължили да получават венетоклак 400 mg веднъж дневно до прогресия на заболяването или установяване на неприемлива токсичност.

Към момента на заключване на данните (26 юли 2017 г.) 127 пациенти са включени и лекувани с венетоклак. От тях 91 пациенти са получавали предшестваща терапия с ибрутиниб (Рамо А), а 36 са получавали предшестваща терапия с идеализиб (Рамо В). Медианата на възрастта е била 66 години (диапазон: 28 до 85 години), 70% са били мъже, а 92% са били бели. Медианата на времето до поставяне на диагнозата е било 8,3 години (диапазон: 0,3 до 18,5 години; N = 96). Хромозомните аберации са били 11q делеция (34%, 43/127), 17p делеция (40%, 50/126), TP53 мутация (38%, 26/68) и немутирал IgVH (78%, 72/92). На изходно ниво 41% от пациентите са имали един или повече възли ≥ 5 cm и 31% са имали ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Медианата на броя на предшестващи онкологични лечения е

бил 4 (диапазон: 1 до 15) при пациенти, лекувани с ибрутиниб и 3 (диапазон: 1 до 11) при пациенти, лекувани с иделализиб. Общо 65% от пациентите са получавали нуклеозидни аналози, 86% ритуксимаб, 39% други моноклонални антитела и 72% алкилиращ агент (включително 41% – бендамустин). Към момента на оценяване средната продължителност на лечението с венетоклакс е била 14,3 месеца (диапазон: 0,1 до 31,4 месеца).

Първичната крайна точка за ефикасност е ORR според IWCLL актуализираните NCI-WG указания. Оценки на отговорите са направени на 8-ма седмица и 24-та седмица, както и на всеки 12 седмици след това.

Таблица 13: Резултати от ефикасността, оценени от изследователя, при пациенти, които са имали неуспех от лечение с инхибитор на пътя на В-клетъчния рецептор (проучване M14-032)

Крайна точка	Рамо А (неуспех с ибрутиниб) (N=91)	Рамо В (неуспех с идеализиб) (N=36)	Общо (N=127)
ORR, % (95% CI)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI)			
12-месечна оценка	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
24-месечна оценка	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
PFS, месеци, медиана (95% CI)	25 (19,2; NR)	NR (16,4; NR)	25 (19,6; NR)
OS, % (95% CI)			
12-месечна оценка	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, месеци, медиана (диапазон)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
17p делеция и/или TP53 мутация - статус			
ORR, % (95% CI)			
Да	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Не	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
CI = доверителен интервал; CR = пълна ремисия; CRi = пълна ремисия с непълно възстановяване на костния мозък; nPR = нодулна PR; NR = не е достигнато; ORR = обща честота на отгово; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; PR = частична ремисия; TTR = време до първия отговор			

Данните за ефикасност, впоследствие оценени от IRC, демонстрират комбинирана ORR 70% (Рамо А: 70%; Рамо В: 69%). Един пациент (с неуспех с ибрутиниб) постига CRi. ORR за пациенти с 17p делеция и/или TP53 мутация е 72% (33/46) (95% CI: 56,5; 84,0) в Рамо А и 67% (8/12) (95% CI: 34,9; 90,1) в Рамо В. За пациенти без 17p делеция и/или TP53 мутация, ORR е 69% (31/45) (95% CI: 53,4; 81,8) в Рамо А и 71% (17/24) (95% CI: 48,9; 87,4) в Рамо В.

Медианите на OS и DOR не са достигнати при медиана на проследяване приблизително 14,3 месеца за Рамо А и 14,7 месеца за Рамо В.

Двадесет и пет процента (32/127) от пациентите са MRD-отрицателни в периферната кръв, включително и 8 пациенти, които са MRD-отрицателни според резултатите от костния мозък.

Остра миелоидна левкемия

Венетоклакс е проучван при възрастни пациенти, които са на възраст ≥ 75 години или имат съпътстващи заболявания, които изключват употребата на интензивна индукционна химиотерапия въз основа на поне един от следните критерии: изходното функционално състояние съгласно Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) от 2 – 3, тежко сърдечно или белодробно съпътстващо заболяване, умерена степен на чернодробно увреждане, креатининов клирънс (CrCl) < 45 ml/min или други съпътстващи заболявания.

Венетоклакс в комбинация с азацитидин за лечение на пациенти с новодиагностицирана ОМЛ – проучване M15-656 (VIALE-A).

VIALE-A е рандомизирано (2:1), двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 за оценка на ефикасността и безопасността на венетоклакс в комбинация с азацитидин при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, които не са подходящи за интензивна химиотерапия.

Пациентите във VIALE-A завършват 3-дневната схема на титриране до окончателна доза 400 mg веднъж дневно по време на първия 28-дневен цикъл на лечение (вж. точка 4.2) и получават венетоклакс 400 mg перорално веднъж дневно след това в следващите цикли. Азацитидин се прилага при 75 mg/m^2 интравенозно или подкожно на дни 1 – 7 на всеки 28-дневен цикъл, като се започне на ден 1, цикъл 1. По време на титрирането пациентите получават профилактика за СТР и са хоспитализирани за проследяване. Ако оценката на костния мозък потвърди ремисия, дефинирана като по-малко от 5% левкемични бласти със степен 4 цитопения след цикъл 1 на лечение, венетоклакс или плацебо са прекъснати до 14 дни или до $\text{ANC} \geq 500/\text{микролитър}$ и брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^3/\text{микролитър}$. При пациентите с резистентно заболяване в края на цикъл 1 е направена оценка на костния мозък след цикъл 2 или 3 и според клиничната необходимост. Азацитидин се възобновява в същия ден като венетоклакс или плацебо след прекъсване (вж. точка 4.2). В клиничното проучване е извършвано намаляване на дозата на азацитидин при хематологична токсичност, (вж. кратката характеристика на продукта за азацитидин). Пациентите продължават да се лекуват до прогресия на заболяване или неприемлива токсичност.

Общо 431 пациенти са рандомизирани: 286 в рамото с венетоклакс + азацитидин и 145 в рамото с плацебо + азацитидин. Изходните демографски и болестни характеристики са сходни между рамената с венетоклакс + азацитидин и плацебо + азацитидин. Като цяло медианата на възрастта е 76 години (диапазон: 49 до 91 години), 76% са от бялата раса, 60% са мъже, а изходното функционалното състояние съгласно ECOG е 0 или 1 при 55% от пациентите, 2 при 40% от пациентите и 3 при 5% от пациентите. 75% от пациентите са с *de novo* ОМЛ и 25% с вторична ОМЛ. На изходното ниво 29% от пациентите са с брой на бластите в костния мозък $< 30\%$, 22% от пациентите са с брой на бластите в костния мозък $\geq 30\%$ до $< 50\%$, а 49% са с $\geq 50\%$. Налична е съответно средна или висока степен на цитогенетичен риск при съответно 63% и 37% от пациентите. Идентифицирани са следните мутации: *TP53* мутации при 21% (52/249), *IDH1* и/или *IDH2* мутации в 24% (89/372), 9% (34/372) с *IDH1*, 16% (58/372) с *IDH2*, 16% (51/314) с *FLT3*, а 18% (44/249) с *NPM1*.

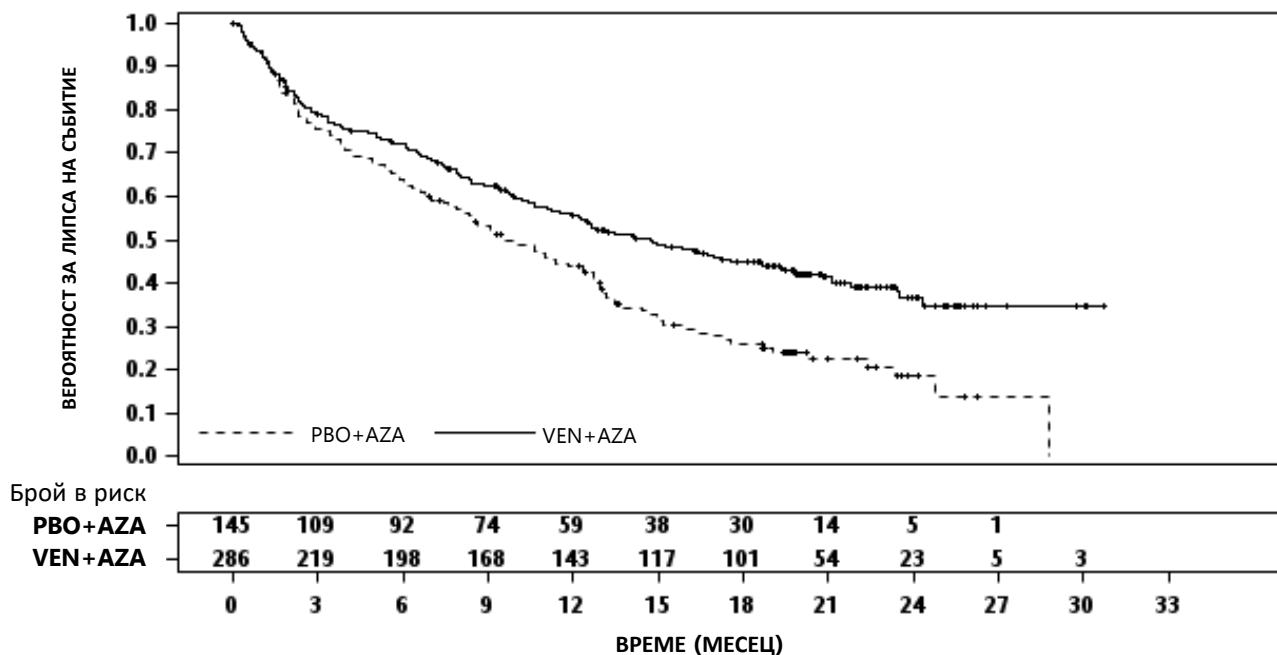
Крайните точки за първична ефикасност в проучването са обща преживяемост (OS), измерена от датата на рандомизиране до смърт по каквато и да е причина, и обща CR (пълна ремисия + пълна ремисия с непълно възстановяване на броя на кръвните клетки [CR+CRi]). Общата медиана на времето на проследяване по време на анализа е 20,5 месеца (диапазон: $< 0,1$ до 30,7 месеца).

Венетоклакс + азацитидин показват 34% намаление на риска от смърт в сравнение с плацебо + азацитидин ($p < 0,001$). Резултатите са представени в таблица 14.

Таблица 14: Резултати за ефикасност във VIALE-A

Крайна точка	Венетоклакx + азациитидин	Плацебо + азациитидин
Обща преживяемост ^a	(N=286)	(N=145)
Брой на събитията n (%)	161 (56)	109 (75)
Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)	14,7 (11,9, 18,7)	9,6 (7,4, 12,7)
Коефициент на риск ^b (95% CI)	0,66 (0,52, 0,85)	
p-стойност ^b	< 0,001	
CR+CRi честота ^b	(N=147)	(N=79)
n (%) (95% CI)	96 (65) (57, 73)	20 (25) (16, 36)
p-стойност ^г	< 0,001	
<p>CI = доверителен интервал; CR = (пълна ремисия) се дефинира като абсолютен брой на неутрофилите > 1 000/микролитър, тромбоцити > 100 000/микролитър, независимост от трансфузия на червени кръвни клетки и костен мозък с < 5% бласти. Липса на циркулиращи бласти и бласти с пръчици на Auer; липса на екстрамедуларно заболяване; CRi = пълна ремисия с непълно възстановяване на броя на кръвните клетки.</p> <p>^aИзчислена стойност по Kaplan-Meier при втория междинен анализ (дата на заключване на данните 4 януари 2020 г.).</p> <p>^bИзчислената стойност за коефициент на риск (венетоклакx + азациитидин спрямо плацебо + азациитидин) е базирана на модела на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по цитогенетика (средна степен на риск, висока степен на риск) и възраст (18 до 75, ≥ 75) според определеното при рандомизирането; p-стойност, базирана на логаритмично преобразуван рангов тест, стратифициран по същите фактори.</p> <p>^bCR+CRi честотата е от планирания междинен анализ на първите 226 рандомизирани пациенти с 6 месеца проследяване при първия междинен анализ (дата на заключване на данните 1 октомври 2018 г.).</p> <p>^гp-стойността е от теста на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по възраст (18 до < 75, ≥ 75) и цитогенетичен риск (средна степен на риск, висока степен на риск) според определеното при рандомизирането.</p>		

Фигура 5: Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост във VIALE-A



Основните вторични крайни точки за ефикасност са представени в таблица 15

Таблица 15: Допълнителни крайни точки за ефикасност във VIALE-A

Крайна точка	Венетоклакс + азацитидин N=286	Плацебо + азацитидин N=145
CR честота n (%) (95% CI) p-стойност ^a Медиана на DOR ^b , месеци (95% CI)	105 (37) (31, 43)	26 (18) (12, 25)
	< 0,001	
CR+CRi честота n (%) (95% CI) Медиана на DOR ^b , месеци (95% CI)	17,5 (15,3, -)	13,3 (8,5, 17,6)
CR+CRi честота по започване на Цикъл 2, n (%) (95% CI) p-стойност ^a	124 (43) (38, 49)	11 (8) (4, 13)
	< 0,001	
Честота на независимост от трансфузия, тромбоцити n (%) (95% CI) p-стойност ^a	196 (69) (63, 74)	72 (50) (41, 58)
	< 0,001	
Честота на независимост от трансфузия, червени кръвни клетки n (%) (95% CI)	171 (60) (54, 66)	51 (35) (27, 44)

р-стойност ^a	< 0,001	
CR+CRi MRD честота на отговор ^f		
n (%)	67 (23)	11 (8)
(95% CI)	(19, 29)	(4, 13)
р-стойност ^a	< 0,001	
Преживяемост без събитие		
Брой събития, n (%)	191 (67)	122 (84)
Медиана на EFS ^g , месеци	9,8	7,0
(95% CI)	(8,4, 11,8)	(5,6, 9,5)
Коефициент на риск (95% CI) ^h	0,63 (0,50, 0,80)	
р-стойност ^b	< 0,001	
<p>CI = доверителен интервал; CR = пълна ремисия; CRi = пълна ремисия с непълно възстановяване на броя на кръвните клетки; DOR = продължителност на отговора; EFS = преживяемост без събития; MRD = минимално/измеримо остатъчно заболяване; n = брой на отговорите или брой на събитията; - = не е достигнато.</p> <p>CR (пълна ремисия) се дефинира като абсолютен брой на неутрофилите > 1 000/микролитър, тромбоцити > 100 000/микролитър, независимост от трансфузия на червени кръвни клетки и костен мозък с < 5% бласти. Отсъствие на циркулиращи бласти и бласти с пръчици на Ауер; липса на екстрамедуларно заболяване.</p> <p>Независимост от трансфузия се дефинира като период от поне 56 последователни дни (≥ 56 дни) без трансфузия след първата доза на изпитваното лекарство и при или преди последната доза от изпитваното лекарство + 30 дни или преди рецидив или прогресия на заболяването или преди започване на терапия след лечението, което настъпи по-рано.</p> <p>^aр-стойността е от теста на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по възраст (18 до 75, ≥ 75) и цитогенетичен риск (средна степен на риск, висока степен на риск) според определеното при рандомизирането.</p> <p>^bDOR (продължителност на отговора) се дефинира като времето от първия отговор с CR за DOR на CR, от първия отговор с CR или CRi за DOR на CR+CRi, до първата дата на потвърден морфологичен рецидив, потвърдено прогресивно заболяване или смърт поради прогресия на заболяването, което настъпи по-рано. Медианата на DOR е от изчисленията по Kaplan-Meier.</p> <p>^cИзчислената стойност за коефициент на риск (венетоклак + азациитидин спрямо плацебо + азациитидин) е базирана на модела на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по възраст (18 до < 75, ≥ 75) и цитогенетика (средна степен на риск, висока степен на риск) според определеното при рандомизирането; р-стойност, базирана на логаритмично преобразуван рангов тест, стратифициран по същите фактори.</p> <p>^fCR+CRi MRD честота на отговор се дефинира като % от пациентите, постигнали CR или CRi и показали MRD отговор от < 10⁻³ бласти в костния мозък според определеното чрез стандартизирана многоцветна поточна цитометрия в централна лаборатория.</p> <p>^gИзчислена стойност по Kaplan-Meier.</p>		

При пациентите с *FLT3* мутация честотата на CR+CRi е 72% (21/29; [95% CI: 53, 87]) и 36% (8/22; [95% CI: 17, 59]) съответно в рамото с венетоклак + азациитидин и плацебо + азациитидин (p = 0,021).

При пациентите с *IDH1/IDH2* мутация, честотата на CR+CRi е 75% (46/61; [95% CI: 63, 86]) и 11% (3/28; [95% CI: 2, 28]) съответно в рамото с венетоклак + азациитидин и плацебо + азациитидин (p < 0,001).

- = Не е достигнато.

За предварително определената вторична крайна точка, OS, в подгрупата с *IDH1/2* мутация, $p < 0,0001$ (нестратифициран логаритмично преобразуван рангов тест).

Нестратифициран коефициент на риска (HR) е представен върху оста X в логаритмичен мащаб.

Венетоклак в комбинация с азацитидин или децитабин за лечение на пациенти с новодиагностицирана ОМЛ – M14-358

Проучването M14-358 е нерандомизирано клинично изпитване фаза 1/2 на венетоклак в комбинация с азацитидин ($n = 84$) или децитабин ($n = 31$) при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, които не са подходящи за интензивна химиотерапия. Пациентите получават венетоклак чрез дневно титриране до окончателна доза 400 mg веднъж дневно. Приложението на азацитидин в M14-358 е сходно с това в рандомизираното проучване VIALE-A. Децитабин се прилага при доза 20 mg/m² интравенозно на дни 1 – 5 на всеки 28-дневен цикъл, като се започне от цикъл 1, ден 1.

Медианата на проследяване е 40,4 месеца (диапазон: 0,7 до 42,7 месеца) за венетоклак + азацитидин.

Медианата на възрастта на пациентите, лекувани с венетоклак + децитабин, е 72 години (диапазон: 65-86 години), 87% са от бялата раса, 48% са мъже, а 87% имат ECOG резултат 0 или 1. Честотата CR+CRi е 74% (95% CI: 55, 88) в комбинация с децитабин.

Пациенти в старческа възраст

От 194 пациенти с предходна терапия за ХЛЛ, които са получили венетоклак в комбинация с ритуксимаб, 50% са били на възраст 65 или повече години.

57% от общо 107 пациенти, при които е оценявана ефикасност в проучването M13-982, са били на възраст 65 години или повече.

58% от общо 127 пациенти, при които е оценявана ефикасност в проучването M14-032, са били на възраст 65 години или повече.

57% от общо 352 пациенти, при които е оценявана безопасност в 3 отворени проучвания върху монотерапия, са били на възраст 65 години или повече.

От 283 пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани в клиничното изпитване VIALE-A (рамото с венетоклак + азацитидин), 96% са на възраст ≥ 65 години, а 60% са ≥ 75 години.

От 31 пациенти, лекувани с венетоклак в комбинация с децитабин в клиничното изпитване M14-358, 100% са на възраст ≥ 65 години, а 26% са ≥ 75 години.

Не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността и ефикасността при по-възрастните и по-младите пациенти при проучванията върху комбинация и монотерапия.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vencluxto във всички подгрупи на педиатричната популация при ХЛЛ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vencluxto в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ОМЛ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След многократно перорално приложение максимална плазмена концентрация на венетоклак се постига 5 до 8 часа след приема. AUC на венетоклак в стационарно състояние се увеличава пропорционално в дозовия интервал от 150-800 mg. В условия на бедна на мазнини храна средната (\pm стандартно отклонение) C_{\max} на венетоклак в стационарно състояние е $2,1 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$, а AUC_{24} е $32,8 \pm 16,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ при доза 400 mg веднъж дневно.

Ефект на храната

Употребата на храна с ниско съдържание на мазнини повишава концентрацията на венетоклак с приблизително 3,4 пъти, а тази на богатата на мазнини храна увеличава концентрацията на венетоклак от 5,1 до 5,3 пъти в сравнение с приема на гладно. Препоръчва се венетоклак да се приема с храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Венетоклак се свързва във висока степен с плазмените протеини, като несвързаната фракция в плазмата е $< 0,01$ в диапазон на концентрация 1-30 микромола ($0,87\text{-}26 \mu\text{g/ml}$). Средното съотношение кръв-плазма е 0,57. Изчисленият за популацията привиден обем на разпределение ($V_{d_{ss}}/F$) на венетоклак варира при пациенти от 256 до 321 l.

Биотрансформация

In vitro проучвания показват, че венетоклак се метаболизира предимно чрез цитохром P450 CYP3A4. M27 е идентифициран като основен метаболит в плазмата, с инхибиторна активност срещу BCL-2 поне 58 пъти по-ниска от тази на венетоклак *in vitro*.

In vitro проучвания за взаимодействия

Едновременно приложение със субстрати на CYP и UGT

In vitro проучвания показват, че венетоклак не е инхибитор или индуктор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 в клиничнозначими концентрации. Венетоклак е слаб инхибитор на CYP2C8, CYP2C9 и UGT1A1 *in vitro*, но не се очаква да доведе до клиничнозначимо потискане. Венетоклак не е инхибитор на UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7.

Едновременно приложение със субстрати/инхибитори на транспортерите

Венетоклак е P-гр и BCRP-субстрат, както и инхибитор на P-гр и BCRP и слаб OATP1B1-инхибитор *in vitro* (вж. точка 4.5). В клинично значими концентрации не се очаква венетоклак да инхибира OATP1B3, OAT1, OAT2, OAT3, MATE1 или MATE2K.

Елиминиране

Изчисленият за популацията терминален елиминационен полуживот на венетоклак е приблизително 26 часа. Венетоклак показва минимално кумулиране с коефициент на кумулиране 1,30-1,44. След еднократно перорално приложение на 200 mg радиоизотопно маркиран [^{14}C]-венетоклак при здрави участници над 99,9% от дозата се открива във фекалиите, а под 0,1% от дозата се екскретира в урината в рамките на 9 дни. 20,8% от приложената радиоактивна доза се екскретира в изпражненията като непроменен венетоклак. Фармакокинетиката на венетоклак не се променя с течение на времето.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, включващ 321 участници с лека степен на бъбречно увреждане ($\text{CrCl} \geq 60$ и < 90 ml/min), 219 участници с умерена степен на бъбречно увреждане ($\text{CrCl} \geq 30$ и < 60 ml/min), 5 участници с тежка степен на бъбречно увреждане ($\text{CrCl} \geq 15$ и < 30 ml/min) и 224 участници с нормална бъбречна функция ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min), експозицията на венетоклак при участниците с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане е сходна с тази при нормална бъбречна функция. Фармакокинетиката на венетоклак не е проучвана при пациенти с $\text{CrCl} < 15$ ml/min или при пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, включващ 74 участници с лека степен на чернодробно увреждане, 7 участници с умерена степен на чернодробно увреждане и 442 участници с нормална чернодробна функция, експозициите на венетоклак при участниците с лека и умерена степен на чернодробно увреждане е сходна с тази при нормална чернодробна функция. Лека степен на чернодробно увреждане се определя като нормален общ билирубин и аспартат-трансминаза (AST) > горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин > 1,0 до 1,5 пъти ULN, умерена степен на чернодробно увреждане – като общ билирубин > 1,5 до 3,0 пъти ULN, а тежка степен на чернодробно увреждане – като общ билирубин > 3,0 ULN.

В специално проучване при чернодробно увреждане стойностите на C_{max} и AUC на венетоклак при участници с лека степен (Child-Pugh A; n=6) или умерена степен (Child-Pugh B; n=6) на чернодробно увреждане са били същите като при пациенти с нормална чернодробна функция след прием на единична доза 50 mg венетоклак. При участници с тежка степен (Child-Pugh C; n=5) на чернодробно увреждане средната стойност на C_{max} на венетоклак е била същата като при участници с нормална чернодробна функция, но стойностите на AUC_{inf} на венетоклак са били средно 2,7 пъти по-високи (диапазон: от без промяна до 5-кратно повишени), отколкото AUC_{inf} на венетоклак при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Ефекти на възрастта, пола, теглото и расата

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ възрастта, полът и теглото не оказват ефект върху клирънса на венетоклак. Експозицията е 67% по-висока при участници от азиатски произход в сравнение с участниците, които не са от азиатски произход. Тази разлика не се счита за клинично значима.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността на венетоклак, наблюдавана при проучвания с животни, включва дозозависимо намаляване на лимфоцитите и масата на червените кръвни клетки. И двата ефекта са обратими след преустановяване на приложението на венетоклак, като възстановяването на лимфоцитите настъпва 18 седмици след края на третирането. Засегнати са и В- и Т-клетките, но най-значителен спад има при В-клетките.

Венетоклак също така причинява некроза на единични клетки в различни тъкани, включително жлъчния мехур и на екзокринния панкреас, без данни за нарушаване на целостта на тъканите или органна дисфункция; като степен тези находки са минимални до леки.

След около 3 месеца ежедневно приложение при кучета венетоклак причинява прогресивно побеляване на козината поради загуба на пигмента меланин в космите.

Канцерогенност/генотоксичност

Венетоклак и основният метаболит при хора M27 не са канцерогенни в 6-месечно проучване за канцерогенност при трансгенни (Tg.rasH2) мишки при перорални дози до 400 mg/kg/ден венетоклак

и ниво на единична доза 250 mg/kg/ден M27. Границите на експозиция (AUC) спрямо клиничната AUC при 400 mg/ден са приблизително 2 пъти за венетоклакс и 5,8 пъти за M27.

Венетоклакс не е генотоксичен при тестове за бактериална мутагенност, *in vitro* тест за хромозомни аберации и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. Метаболитът M27 е отрицателен по отношение на генотоксичност в тестовете за бактериална мутагенност и хромозомна аберация.

Репродуктивна токсичност

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при проучвания по отношение на фертилитета и ранното ембрионално развитие при мъжки и женски мишки. Тестикуларна токсичност (загуба на сперматозоиди) е наблюдавана при проучванията за обща токсичност при кучета при експозиции от 0,5 до 18 пъти над експозицията (AUC) при доза 400 mg при хора. Не е доказана обратимост при тази находка.

При проучвания върху ембриофеталното развитие при мишки, венетоклакс се свързва с повишена постимплантационна загуба и намалено тегло на фетусите при експозиции 1,1 пъти над експозицията (AUC) при доза 400 mg при хора. Основният метаболит при хора M27 се свързва с постимплантационна загуба и резорбции при експозиции, приблизително 9 пъти експозицията на M27 (AUC) при доза 400 mg венетоклакс при хора. При зайци венетоклакс води до токсичност при майката, но не и до фетална токсичност, при експозиции 0,1 пъти над експозицията (AUC) при доза 400 mg при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Vencluxto 10 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Коповидон (К 28)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Полисорбат 80 (E433)
Натриев стеарилфумарат
Калциев хидрогенфосфат, безводен (E341 (ii))

Филмово покритие

Железен оксид, жълт (E172)
Поли(винилов алкохол) (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350 (E1521)
Талк (E553b)

Vencluxto 50 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Коповидон (К 28)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Полисорбат 80 (E433)
Натриев стеарил фумарат
Калциев хидрогенфосфат, безводен (E341 (ii))

Филмово покритие

Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

Поли(винилов алкохол) (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350 (E1521)
Талк (E553b)

Vencluxto 100 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Коповидон (К 28)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Полисорбат 80 (E433)
Натриев стеарил фумарат
Калциев хидрогенфосфат, безводен (E341 (ii))

Филмово покритие

Железен оксид, жълт (E172)
Поли(винилов алкохол) (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350 (E1521)
Талк (E553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Vencluxto 10 mg филмирани таблетки
2 години.

Vencluxto 50 mg филмирани таблетки
2 години.

Vencluxto 100 mg филмирани таблетки
3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Vencluxto филмирани таблетки се предлагат в блистери от PVC/PE/PCTFE-алуминиево фолио, съдържащи 1, 2 или 4 филмирани таблетки.

Vencluxto 10 mg таблетки

Филмираните таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 10 или 14 таблетки (в блистери по 2 таблетки).

Vencluxto 50 mg таблетки

Филмираните таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 5 или 7 таблетки (в блистери по 1 таблетка)

Venclyxto 100 mg таблетки

Филмираните таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 7 (в блистери по 1 таблетка) или 14 таблетки (в блистери по 2 таблетки); или групово опаковка, съдържаща 112 таблетки (4 x 28 таблетки (в блистери по 4 таблетки)).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 таблетки)
EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 таблетки)
EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 таблетки)
EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 таблетки)
EU/1/16/1138/005 (100 mg 7 таблетки)
EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 таблетки)
EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) таблетки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 5 декември 2016 г.
Дата на последно подновяване: 6 септември 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди употребата на Vencluxto във всяка отделна държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Обучителната програма има за цел да:

- Информира хематолозите за риска от СТР, стриктното спазване на титрирането на дозата и мерките за намаляване до минимум на риска от СТР, както е посочено в КХП.
- Информира хематолозите да предоставят на всеки пациент пациентска карта, която съдържа списък със симптоми за СТР, които би следвало да подтикнат пациента към действия, включително незабавно да потърси медицинска помощ в случай на тяхното възникване, както

и да насърчат съответно поведение на пациента за предотвратяване на СТР.

ПРУ гарантира, че във всяка държава членка, в която Vencluxto е пуснат на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, от които се очаква да предписват, отпускат или използват Vencluxto, имат достъп до/са снабдени със следния обучителен комплект от материали:

- Обучителни материали за лекари
- Комплект от материали с информация за пациента

Обучителните материали за лекари трябва да включват:

- Кратка характеристика на продукта
- Пациентска карта

- **Пациентска карта**

- Данни за контакт на медицинския специалист, предписващ венетоклакс и пациента
- Указания за пациентите как да намалят риска от СТР
- Списък със симптоми за СТР, които би следвало да подтикнат пациента към действия, включително незабавно да потърси медицинска помощ, в случай на тяхното възникване
- Указания, че пациентската карта трябва да се носи от пациентите по всяко време и да се показва на медицинските специалисти, ангажирани в грижите за тях (т.е. медицински специалисти от кабинетите за спешна помощ и др.)
- Информация за лекуващия медицински специалист, относно това, че лечението с венетоклакс е свързано с риск от СТР

Комплект от материали с информация за пациента

- Листовка за пациента

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ (опаковка за 5 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vencluxto 10 mg филмирани таблетки
венетоклакс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg венетоклакс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
10 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приемайте Вашата доза **сутрин** с храна и вода. Пийте 1,5 – 2 литра вода на ден.
Преди употреба прочетете листовката. Важно е да следвате всички инструкции в раздела „Как да приемате Vencluxto“ на листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1138/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

venclyxto 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ (опаковка за 7 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vencluxto 10 mg филмирани таблетки
венетоклакс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg венетоклакс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приемайте Вашата доза **сутрин** с храна и вода. Пийте 1,5 – 2 литра вода на ден.
Преди употреба прочетете листовката. Важно е да следвате всички инструкции в раздела „Как да приемате Vencluxto“ на листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1138/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

venclxto 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vencluxto 10 mg таблетки
венетоклакс

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ (опаковка за 5 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vencluxto 50 mg филмирани таблетки
венетоклакс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg венетоклакс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

5 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приемайте Вашата доза **сутрин** с храна и вода. Пийте 1,5 – 2 литра вода на ден.
Преди употреба прочетете листовката. Важно е да следвате всички инструкции в раздела „Как да приемате Vencluxto“ на листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1138/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

venclxto 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ (опаковка за 7 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Venclyxto 50 mg филмирани таблетки
венетоклакс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg венетоклакс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

7 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приемайте Вашата доза **сутрин** с храна и вода. Пийте 1,5 – 2 литра вода на ден.
Преди употреба прочетете листовката. Важно е да следвате всички инструкции в раздела „Как да приемате Venclyxto“ на листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1138/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

venclxto 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vencluxto 50 mg таблетки
венетоклакс

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ (опаковка за 7 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vencluxto 100 mg филмирани таблетки
венетоклакс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg венетоклакс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

7 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приемайте Вашата доза **сутрин** с храна и вода. Пийте 1,5 – 2 литра вода на ден.
Преди употреба прочетете листовката. Важно е да следвате всички инструкции в раздела „Как да приемате Vencluxto“ на листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1138/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

venclxto 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vencluxto 100 mg таблетки
венетоклакс

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ (опаковка за 7 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vencluxto 100 mg филмирани таблетки
венетоклакс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg венетоклакс

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приемайте Вашата доза **сутрин** с храна и вода. Пийте 1,5 – 2 литра вода на ден.
Преди употреба прочетете листовката. Важно е да следвате всички инструкции в раздела „Как да приемате Vencluxto“ на листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1138/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

venclxto 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ Групова опаковка (с blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vencluxto 100 mg филмирани таблетки
венетоклакс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg венетоклакс

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 112 (4 x 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката. Важно е да следвате всички инструкции в раздела „Как да приемате Vencluxto“ на листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1138/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

venclycxto 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ Групова опаковка (без blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vencluxto 100 mg филмирани таблетки
венетоклакс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg венетоклакс

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
Част от групова опаковка, не може да бъде продавана отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката. Приемайте Вашата доза по едно и също време всеки ден с храна и вода. Важно е да следвате всички инструкции в раздела „Как да приемате Vencluxto“ на листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1138/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

venclyxto 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Venclyxto 10 mg филмирани таблетки
Venclyxto 50 mg филмирани таблетки
Venclyxto 100 mg филмирани таблетки
венетоклакс (venetoclax)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Venclyxto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Venclyxto
3. Как да приемате Venclyxto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Venclyxto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Venclyxto и за какво се използва

Какво представлява Venclyxto

Venclyxto е лекарство за лечение на рак, което съдържа активното вещество венетоклакс. Той принадлежи към група лекарства, наречени „BCL-2 инхибитори“.

За какво се използва Venclyxto

Venclyxto се използва за лечение на пациенти с:

- хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ). Venclyxto може да Ви бъде приложен в комбинация с други лекарства или самостоятелно.
- остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Venclyxto ще Ви бъде приложен в комбинация с други лекарства.

ХЛЛ е вид раково заболяване, засягащо белите кръвни клетки, наречени лимфоцити и лимфните възли. При ХЛЛ лимфоцитите се размножават много бързо и живеят твърде дълго, така че има твърде много от тях в кръвта.

ОМЛ е вид раково заболяване, засягащо белите кръвни клетки, наречени миелоидни клетки. При ОМЛ миелоидните кръвни клетки се умножават и растат много бързо в костния мозък и кръвта, поради което има твърде много от тях и недостатъчен брой червени кръвни клетки в кръвта.

Как действа Vencluxto

Vencluxto действа чрез блокиране на протеин в организма, наречен „BCL-2“. Този протеин помага на раковите клетки да оцеляват. Блокирането на този протеин помага да бъдат убити и да се понижи броят на раковите клетки. Той също така забавя влошаването на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vencluxto

Не приемайте Vencluxto

- ако сте алергични към венетоклакс или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако имате ХЛЛ и приемате някое от лекарствата, изброени по-долу, когато започвате лечението си и докато дозата Ви постепенно се увеличава (обикновено в продължение на 5 седмици). Причината за това е, че могат да настъпят сериозни и животозастрашаващи реакции, когато Vencluxto се приема с тези лекарства:
 - итраконазол, кетоконазол, позаконазол или вориконазол за гъбични инфекции
 - кларитромицин за бактериални инфекции
 - ритонавир за ХИВ инфекция.

Консултирайте се с Вашия лекар дали можете отново да вземете тези лекарства, когато Вашата доза Vencluxto бъде увеличена до пълната стандартна доза.

- ако приемате билка, наречена жълт кантарион, използвана за лечение на депресия. Ако не сте сигурни за това, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Vencluxto.

Важно е да информирате Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за всички лекарства, които приемате, включително лекарства, отпускани по или без рецепта, витамини и билкови добавки. Може да се наложи Вашият лекар да спре някои лекарства, когато за първи път започвате да приемате Vencluxto и през първите дни или седмици, когато Вашата доза се увеличава до пълната стандартна доза.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Vencluxto, ако:

- имате бъбречни проблеми, тъй като рискът за Вас от нежелана реакция, наречена синдром на туморен разпад може да се увеличи
- имате проблеми с черния дроб, тъй като това може да увеличи рискът за Вас от нежелани реакции. Възможно е да се наложи Вашият лекар да намали дозата Ви Vencluxto
- мислите, че може да имате инфекция или сте имали продължителна или повтаряща се инфекция
- трябва да бъдете ваксинирани.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете това лекарство, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас или не сте сигурни.

Синдром на туморен разпад

При някои хора могат да се получат необичайни нива на някои соли в организма (като калий и пикочна киселина) в кръвта, причинени от бързото разрушаване на раковите клетки по време на лечението. Това може да доведе до промени в бъбречната функция, нарушена сърдечна дейност или припадъци. Това се нарича синдром на туморен разпад (СТР). Рискът от СТР съществува в първите дни или седмици от лечението с Vencluxto, докато дозата Ви се увеличава.

Ако имате ХЛЛ

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще направят кръвни изследвания, за да проверят за СТР.

Преди да започнете лечение с Venclyxto, Вашият лекар също така ще Ви даде лекарства, които да помогнат за предотвратяване на натрупването на пикочна киселина в организма Ви.

Пиенето на големи количества вода, най-малко 1,5 до 2 литра дневно, помага за отстраняване на разпадните продукти на раковите клетки от организма Ви чрез урината и може да намали риска от възникване на СТР при Вас (вижте точка 3).

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако получите някой от симптомите на СТР, изброени в точка 4.

Ако сте изложени на риск от СТР, може да бъдете лекувани в болница, така че да може да Ви се вляят течности във вената, ако е необходимо, да Ви се правят кръвни изследвания по-често и да бъдете следени за нежелани реакции. Това се прави, за да се установи дали можете да продължите да приемате това лекарство безопасно.

Ако имате ОМЛ

Може да бъдете лекувани в болница и Вашият лекар или медицинска сестра ще се уверят, че получавате достатъчно вода/течности, ще Ви дадат лекарства за предотвратяване на натрупването на пикочна киселина в организма и ще правят кръвни изследвания, преди да започнете да приемате Venclyxto, докато се повишава дозата и когато започнете да приемате пълната доза.

Деца и юноши

Venclyxto не трябва да се използва при деца и юноши. Това е така, защото той не е проучван при тези възрастови групи.

Други лекарства и Venclyxto

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те могат да увеличат или намалят количеството на венетоклакс в кръвта:

- лекарства за лечение на гъбични инфекции – флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол или вориконазол
- антибиотици за лечение на бактериални инфекции – ципрофлоксацин, кларитромицин, еритромицин, нафцилин или рифампицин
- лекарства за предотвратяване на припадъци или за лечение на епилепсия – карбамазепин, фенитоин
- лекарства за лечение на ХИВ инфекция – ефавиренц, етравирин, ритонавир
- лекарства за лечение на високо кръвно налягане или стенокардия – дилтиазем, верапамил
- лекарства за понижаване на нивата на холестерол в кръвта – холестирамин, колестипол, колесевелам
- лекарство, използвано за лечение на заболяване, наречено белодробна артериална хипертония (БАХ) – босентан;
- лекарство за лечение на нарушения на съня (нарколепсия), известно като модафинил;
- билка, известна като жълт кантарион

Вашият лекар може да промени дозата на Venclyxto.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като Venclyxto може да повлияе на начина им на действие:

- лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци, варфарин, дабигатран
- лекарство, използвано за лечение на сърдечни проблеми, известно като дигоксин
- лекарство за рак, известно като еверолимус
- лекарство, използвано за предотвратяване на отхвърлянето на органи, известно като сиролимус
- лекарства за понижаване нивата на холестерол в кръвта, известни като статини

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта, билки и хранителни добавки. Това е така, защото Vencluxto може да повлияе на начина на действие на други лекарства. Също така някои други лекарства могат да повлияят на начина, по който действа Vencluxto.

Vencluxto с храна и напитки

Не яжте грейпфрут, севилски портокал (горчиви портокали) или звезден плод (карамбол), докато приемате Vencluxto – това включва яденето им, пиенето на сока им или употребата на добавка, която може да ги съдържа. Това е така, защото те могат да увеличат количеството на венетоклакс в кръвта.

Бременност

- Не забременявайте, докато приемате това лекарство. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.
- Vencluxto не трябва да се използва по време на бременност. Няма информация относно безопасността на венетоклакс при бременни жени.

Контрацепция

- Жените в детеродна възраст трябва да използват високоефективен метод на контрацепция по време на лечението и да избягват забременяване в продължение на най-малко 30 дни след приема на Vencluxto. Ако използвате хормонални контрацептиви или устройства, Вие също така трябва да използвате и бариерен метод на контрацепция (като например презервативи), тъй като ефектът на хормоналните контрацептиви или устройства може да бъде повлиян от Vencluxto.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забременеете по време на приема на това лекарство.

Кърмене

Не кърмете, докато приемате това лекарство. Не е известно дали активното вещество във Vencluxto преминава в кърмата.

Фертилитет

Въз основа на данните при животни Vencluxto може да причини безплодие при мъже (намален брой или липса на сперматозоиди). Това може да повлияе върху способността Ви да станете баща. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да започнете лечение с Vencluxto.

Шофиране и работа с машини

Може да се чувствате уморени или замаяни след приема на Vencluxto, което може да повлияе на способността Ви да шофирате или да работите с инструменти или машини.

3. Как да приемате Vencluxto

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко да приемате

Ако имате ХЛЛ

Ще започнете лечение с Vencluxto с по-ниска доза в продължение на 1 седмица. Вашият лекар постепенно ще увеличава дозата през следващите 4 седмици до пълната стандартна доза. В първите 4 седмици ще получавате нова опаковка всяка седмица.

- началната доза е 20 mg (две таблетки от 10 mg) веднъж дневно в продължение на 7 дни.
- дозата ще бъде увеличена до 50 mg (една таблетка от 50 mg) веднъж дневно в продължение на 7 дни.
- дозата ще бъде увеличена до 100 mg (една таблетка от 100 mg) веднъж дневно в продължение на 7 дни.

- дозата ще бъде увеличена до 200 mg (две таблетки от 100 mg) веднъж дневно в продължение на 7 дни.
- дозата ще бъде увеличена до 400 mg (четири таблетки от 100 mg) веднъж дневно в продължение на 7 дни.
 - Когато приемате Venclyxto като самостоятелно лечение, ще останете на дневна доза 400 mg, която е стандартната доза, толкова дълго, колкото е необходимо.
 - Когато приемате Venclyxto като комбинирано лечение с ритуксимаб, ще получавате дневна доза 400 mg в продължение на 24 месеца.
 - Когато приемате Venclyxto като комбинирано лечение с обинутузумаб, ще получавате дневна доза 400 mg в продължение на приблизително 10 месеца.

Може да се наложи Вашата доза да бъдат коригирани поради нежелани реакции. Вашият лекар ще Ви посъветва каква трябва да бъде дозата Ви.

Ако имате ОМЛ

Ще започнете лечение с Venclyxto с по-ниска доза. Вашият лекар постепенно ще повишава дозата всеки ден за първите 3 дни. След 3 дни ще приемете пълната стандартна доза. Дозата (таблетките) се приема веднъж дневно.

Дозите са изброени в таблицата по-долу

Ден	Дневна доза Venclyxto
1	100 mg (една таблетка 100 mg)
2	200 mg (две таблетки 100 mg)
3 и след това	400 mg (четири таблетки 100 mg)

Вашият лекар ще Ви предпише Venclyxto в комбинация с друго лекарство (азациитидин или децитабин).

Ще продължите да приемате пълната доза Venclyxto или до влошаване на Вашата ОМЛ, или ако повече не можете да приемате Venclyxto, тъй като причинява сериозни нежелани реакции.

Как да приемате Venclyxto

- Приемайте таблетките с храна приблизително по едно и също време всеки ден.
- Погълчайте таблетките цели с чаша вода.
- Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетките.
- През първите дни или седмици от лечението, докато дозата Ви се увеличава, Вие трябва да приемате таблетките сутрин, за да помогнете за Вашето проследяване чрез кръвни изследвания, ако е необходимо.

Ако повърнете след като сте приели Venclyxto, не вземайте допълнителна доза същия ден. Вземете следващата доза в обичайното време на следващия ден. Говорете с Вашия лекар, ако имате проблеми с приема на това лекарство.

Пийте много вода

Ако имате ХЛЛ

Много е важно да пиете много вода, когато приемате Venclyxto през първите 5 седмици от лечението. Това ще помогне за отстраняване от кръвта на разпадните продукти от раковите клетки чрез урината.

Трябва да започнете да пиете най-малко 1,5 до 2 литра вода дневно два дни преди започване на приема на Venclyxto. Можете да включите също и безалкохолни и безкофеинови напитки в това количество, но трябва да изключите соковете от грейпфрут, севилски портокал или звезден плод (карамбол). Трябва да продължите да пиете най-малко 1,5 до 2 литра вода в деня на започване на Venclyxto. Пийте по едно и също количество вода (най-малко 1,5 до 2 литра дневно) два дни преди и в деня, когато се увеличава Вашата доза.

Ако Вашият лекар счита, че сте изложени на риск от СТР, можете да бъдете лекувани в болница, така че да може да Ви се вляят допълнително течности във вената, ако е необходимо, да Ви се правят често кръвни изследвания и да бъдете следени за нежелани реакции. Това е така, за да се установи дали можете да продължите да приемате това лекарство безопасно.

Ако имате ОМЛ

Много е важно да пиете обилно количество вода, когато приемате Vencluxto, особено при започване на лечение и повишаване на дозата. Пиенето на вода ще помогне за отстраняване от кръвта на разпадните продукти от раковите клетки чрез урината. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложат течности венозно, ако е необходимо, ако сте в болница, за да се гарантира това.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vencluxto

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра или отидете незабавно в болница, ако сте приели повече Vencluxto, отколкото трябва. Вземете таблетките и тази листовка с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Vencluxto

- Ако са минали по-малко от 8 часа от времето, в което обикновено приемате Вашата доза, вземете я възможно най-скоро.
- Ако са минали повече от 8 часа от времето, в което обикновено приемате Вашата доза, не приемайте дозата в този ден. Върнете се към нормалния си график на прием на дозата на следващия ден.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Не спирайте приема на Vencluxto

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При употребата на това лекарство могат да настъпят следните сериозни нежелани реакции:

Синдром на туморен разпад (честа – може да засегне до 1 на 10 човека)

Спрете приема на Vencluxto и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите на СТР:

- повишена температура или втрисане
- гадене или повръщане
- обърканост
- задух
- неравномерен сърдечен ритъм
- тъмна или мътна урина
- необичайна умора
- мускулна болка или дискомфорт в ставите
- припадъци или гърчове
- болка и раздуване на корема

Нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения) и инфекции (много честа - може да засегне повече от 1 на 10 човека)

Вашият лекар ще проверява кръвната Ви картина по време на лечението с Vencluxto. Ниският брой на белите кръвни клетки може да увеличи риска от инфекция. Признаците могат да включват повишена температура, втрисане, чувство на слабост или обърканост, кашлица, болка или парене при

уриниране. Някои инфекции могат да бъдат сериозни и могат да доведат до смърт. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате признаци на инфекция, докато приемате това лекарство.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Ако имате ХЛЛ

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- пневмония
- инфекция на горните дихателни пътища – признаците включват хрема, възпалено гърло или кашлица
- диария
- гадене или повръщане
- запек
- чувство на умора

Кръвните изследвания може да покажат също

- по-нисък брой на червените кръвни клетки
- по-нисък брой на белите кръвни клетки, наречени лимфоцити
- по-високо ниво на калий
- по-високо ниво в организма на сол (електролит), наречена фосфат
- по-ниско ниво на калций

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- тежка инфекция на кръвта (сепсис)
- инфекция на пикочните пътища
- нисък брой на белите кръвни клетки и повишена температура (фебрилна неутропения)

Кръвните изследвания могат да покажат също:

- по-високо ниво на креатинин
- по-високо ниво на урея

Ако имате ОМЛ

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене или повръщане
- диария
- язви в устата
- усещане за умора или слабост
- инфекция на белия дроб или кръвта
- намален апетит
- ставна болка
- замаяност или прималяване
- главоболие
- задух
- кръвене
- ниско кръвно налягане
- инфекция на пикочните пътища
- загуба на тегло
- болка в корема (абдоминална болка)

Кръвните изследвания може да покажат също

- по-нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- по-нисък брой на белите кръвни клетки и повишена температура (фебрилна неутропения)
- по-нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- по-високо ниво на общия билирубин
- ниско ниво на калий в кръвта

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- камъни в жлъчката или инфекция на жлъчния мехур

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vencluxto

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера съответно след „Годен до:“ и „EXP“.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vencluxto

Активното вещество е венетоклакс.

- Vencluxto 10 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg венетоклакс.
- Vencluxto 50 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg венетоклакс.
- Vencluxto 100 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg венетоклакс.

Другите съставки са:

- В ядрото на таблетката: коповидон (К 28), полисорбат 80 (E433), колоиден безводен силициев диоксид (E551), безводен калциев хидрогенфосфат (E341 (ii)), натриев стеарилфумарат.

Във филмовото покритие:

- Vencluxto 10 mg филмирани таблетки: жълт железен оксид (E172), поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол 3350 (E1521), талк (E553b).
- Vencluxto 50 mg филмирани таблетки: жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол 3350 (E1521), талк (E553b)
- Vencluxto 100 mg филмирани таблетки: жълт железен оксид (E172), поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол 3350 (E1521), талк (E553b).

Как изглежда Vencluxto и какво съдържа опаковката

Vencluxto 10 mg филмирана таблетка е бледожълта, кръгла, с диаметър 6 mm, с „V“ от едната страна и „10“ от другата.

Vencluxto 50 mg филмирана таблетка е бежова, продълговата, с дължина 14 mm, с „V“ от едната страна и „50“ от другата.

Vencluxto 100 mg филмирана таблетка е бледожълта, продълговата, с дължина 17,2 mm, с „V“ от едната страна и „100“ от другата.

Таблетките Vencluxto се предлагат в блистери, които са опаковани в картонени кутии, както следва:

Vencluxto 10 mg филмирани таблетки:

- 10 таблетки (5 блистера с по 2 таблетки)
- 14 таблетки (7 блистера с по 2 таблетки)

Vencluxto 50 mg филмирани таблетки:

- 5 таблетки (5 блистера с по 1 таблетка)
- 7 таблетки (7 блистера с по 1 таблетка)

Vencluxto 100 mg филмирани таблетки:

- 7 таблетки (7 блистера с по 1 таблетка)
- 14 таблетки (7 блистера с по 2 таблетки)
- 112 (4 x 28) таблетки (4 картонени кутии с по 7 блистера с по 4 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

За да изслушате или да поискате екземпляр от листовката <на брайлова азбука>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.