

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Venclyxto 10 mg apvalkotās tabletes  
Venclyxto 50 mg apvalkotās tabletes  
Venclyxto 100 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Venclyxto 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg venetoklaksa (*venetoclaxum*).

### Venclyxto 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg venetoklaksa (*venetoclaxum*).

### Venclyxto 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg venetoklaksa (*venetoclaxum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

### Venclyxto 10 mg apvalkotā tablete

Bāli dzeltena, apaļa, abpusēji izliektas formas tablete 6 mm diametrā ar iespaidumu V vienā pusē un 10 otrā pusē.

### Venclyxto 50 mg apvalkotā tablete

Bēšas krāsas, iegarena, abpusēji izliektas formas tablete, 14 mm gara, 8 mm plata, ar iespaidumu V vienā pusē un 50 otrā pusē.

### Venclyxto 100 mg apvalkotā tablete

Bāli dzeltena, iegarena, abpusēji izliektas formas tablete, 17,2 mm gara, 9,5 mm plata, ar iespaidumu V vienā pusē un 100 otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Venclyxto kombinācijā ar obinutuzumabu ir paredzēts iepriekš neārstētas hroniskas limfoleikozes (HLL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Venclyxto kombinācijā ar rituksimabu ir paredzēts HLL ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri jau ir saņēmuši vismaz vienu terapiju.

Venclyxto monoterapija ir paredzēta HLL ārstēšanai:

- pieaugušiem pacientiem, ja ir 17p delēcija vai TP53 mutācija un ja pacientiem nav piemērota vai bijusi nesekmīga ārstēšana ar B šūnu receptoru ceļa inhibitoriem; vai
- ja nav 17p delēcijas vai TP53 mutācijas, pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi nesekmīga gan ķīmijterapija, gan ārstēšana ar B šūnu receptoru ceļa inhibitoriem.

Venclyxto kombinācijā ar hipometilējošo līdzekli ir paredzēts pirmreizēji diagnosticētas, akūtas mieloleikozes (AML) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav piemērota intensīva ķīmijterapija.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar venetoklaksu jāsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā. Ar venetoklaksu ārstētiem pacientiem var attīstīties audzēja līzes sindroms (ALS). Lai novērstu un samazinātu ALS attīstības risku, ir jāievēro šajā apakšpunktā sniegtā informācija, tostarp informācija par riska novērtēšanu, profilaktiskiem pasākumiem, devas titrēšanas shēmu, laboratorisko uzraudzību un zāļu mijiedarbību.

##### Devas

##### Hroniska limfoleikoze

##### *Devas titrēšanas shēma*

Venclyxto sākuma deva ir 20 mg vienu reizi dienā 7 dienas. Deva pakāpeniski 5 nedēļu laikā jāpalielina līdz dienas devai – 400 mg, kā norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Devas palielināšanas shēma pacientiem ar HLL

Nedēļa	Venetoklaksa dienas deva
1.	20 mg
2.	50 mg
3.	100 mg
4.	200 mg
5.	400 mg

5 nedēļu devas titrēšanas shēma paredzēta, lai pakāpeniski samazinātu audzēja slogu (samazinātu audzēja apjomu), kā arī ALS risku.

##### Venetoklakss kombinācijā ar obinutuzumabu

Kopējais venetoklaksa lietošanas ilgums ir 12 cikli, katrs cikls ilgst 28 dienas – 6 cikli, lietojot kombinācijā ar obinutuzumabu, kam seko 6 cikli, lietojot venetoklaksu monoterapijā.

1. cikla 1. dienā lieto 100 mg obinutuzumaba, pēc tam 900 mg, ko var lietot 1. dienā vai 2. dienā. 1. cikla 8. un 15. dienā un katra nākamā 28 dienu cikla 1. dienā lieto 1000 mg, pavisam kopā 6 ciklus.

Piecas nedēļas ilgo venetoklaksa devas titrēšanas shēmu (skatīt 1. tabulu) uzsāk 1. cikla 22. dienā un turpina līdz 2. cikla 28. dienai.

Pēc devas titrēšanas shēmas pabeigšanas venetoklaksa ieteicamā deva ir 400 mg reizi dienā no obinutuzumaba 3. cikla 1. dienas līdz 12. cikla pēdējai dienai.

##### Venetoklaksa deva pēc titrēšanas kombinācijā ar rituksimabu

Venetoklaksa ieteicamā deva kombinācijā ar rituksimabu ir 400 mg reizi dienā (skatīt 5.1 apakšpunktu, lai uzzinātu sīkāk par kombinācijas lietošanas shēmu).

Rituksimabu lieto pēc tam, kad pacients ir pabeidzis devas titrēšanas shēmu un ir saņēmis ieteicamo dienas devu 400 mg venetoklaksa 7 dienas pēc kārtas.

Venetoklaksu lieto 24 mēnešus no rituksimaba 1. cikla 1. dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Venetoklaksa monoterapijas deva pēc titrēšanas

Venetoklaksa ieteicamā deva ir 400 mg reizi dienā. Ārstēšanu turpina līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad pacientam tā vairs nav panesama.

#### Akūta mieloleikoze

Ieteicamā venetoklaksa lietošanas shēma (ieskaitot devas titrēšanu) ir parādīta 2. tabulā.

2. tabula. Devas palielināšanas shēma pacientiem ar AML

Diena	Venetoklaksa dienas deva
1.	100 mg
2.	200 mg
No 3. dienas	400 mg

Azacididīns jālieto devā 75 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) intravenozi vai subkutāni katra 28 dienu cikla 1.–7. dienā, sākot ar 1. cikla 1. dienu.

Decitabīns jālieto devā 20 mg/m<sup>2</sup> ĶVL intravenozi katra 28 dienu cikla 1.–5. dienā, sākot ar 1. cikla 1. dienu.

Venetoklaksa devu lietošanu pēc nepieciešamības var pārtraukt, lai veiktu hematoloģiskās toksicitātes ārstēšanu un ļautu atjaunoties asinsainas rādītājiem (skatīt 6. tabulu).

Venetoklaksa lietošana kombinācijā ar hipometilējošo līdzekli jāturpina līdz slimības progresēšanai vai brīdim, kad tiek novērota nepieņemama toksicitāte.

#### Audzēja līzes sindroma (ALS) profilakse

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar venetoklaksu, var attīstīties ALS. Lai iegūtu konkrētu informāciju par ārstēšanu atbilstoši slimības indikācijai, skatīt tālāk – attiecīgajā šī zāļu apraksta apakšpunktā.

#### Hroniska limfocitāze

Venetoklakss var izraisīt strauju audzēja samazināšanos, tādējādi radot ALS risku sākotnējā 5 nedēļu devas titrēšanas fāzē visiem HLL pacientiem neatkarīgi no audzēja sloga un citiem pacienta raksturlielumiem. Ar ALS saistītās elektrolītu izmaiņas, kas ir jāārstē nekavējoties, var rasties jau 6 – 8 stundas pēc pirmās venetoklaksa devas ievadīšanas, kā arī katrā devas palielināšanas reizē. Lai samazinātu ALS attīstības risku, pirms venetoklaksa pirmās devas nozīmēšanas jānovērtē pacienta riska faktori ALS attīstībai, kā arī jānodrošina profilaktiska hidratācija un jānozīmē antihiperurikēmiskie līdzekļi.

ALS risks ir daudzu faktoru, tai skaitā blakusslimību, it īpaši samazinātas nieru funkcijas (kreatinīna klīrenss [CrCl] <80 ml/min) un audzēja sloga, kopums. Splenomegālija var veicināt kopējo ALS risku. Risks var samazināties līdz ar audzēja apjoma samazināšanos, ārstējot ar venetoklaksu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms venetoklaxa lietošanas uzsākšanas visiem pacientiem jānosaka audzēja slogs, veicot arī radiogrāfisku izmeklējumu (piemēram, DT skenēšanu). Jāpārbauda asiņu ķīmiskais sastāvs (kālijs, urīnskābe, fosfors, kalcijs un kreatinīns) un jākorrigē esošās novirzes.

3. tabulā aprakstīta ieteicamā ALS profilakse un uzraudzība venetoklaxa terapijas laikā, pamatojoties uz audzēja slogu, kas noteikta pēc klīnisko pētījumu datiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Turklāt, ievērojot riskam atbilstošu profilaksi un uzraudzību (gan ambulatori, gan stacionārā), jāņem vērā arī pacienta blakusslimību kopums.

3. tabula. Ieteicamā ALS profilakse HLL pacientiem, pamatojoties uz audzēja slogu

Audzēja slogs		Profilakse		Asins bioķīmisko rādītāju kontrole <sup>c, d</sup>
		Hidrātācija <sup>a</sup>	Antihiperurikēmiskie līdzekļi <sup>b</sup>	
Zems	Visi LM <5 cm UN absolūtais limfocītu skaits <25 x 10 <sup>9</sup> /l	Perorāla (1,5–2 l)	Allopurinols	Ambulatori <ul style="list-style-type: none"> <li>Pirmajai 20 mg un 50 mg devai: pirms devas, no 6 līdz 8 stundām pēc devas, 24 stundas pēc devas</li> <li>Turpmāka devas palielinājuma gadījumā: pirms devas</li> </ul>
Vidējs	Jebkurš LM no 5 cm līdz <10 cm VAI absolūtais limfocītu skaits ≥25 x 10 <sup>9</sup> /l	Perorāla (1,5–2 l) un jāapsver papildu intravenoza hidratācija	Allopurinols	Ambulatori <ul style="list-style-type: none"> <li>Pirmajai 20 mg un 50 mg devai: pirms devas, no 6 līdz 8 stundām pēc devas, 24 stundas pēc devas</li> <li>Turpmāka devas palielinājuma gadījumā: pirms devas</li> <li>Pirmajai 20 mg un 50 mg devai: jāapsver hospitalizācija pacientiem ar CrCl &lt;80 ml/min; skatīt tālāk par uzraudzību stacionārā</li> </ul>

Augsts	Jebkurš LM ≥10 cm VAI absolūtais limfocītu skaits ≥25 x 10 <sup>9</sup> /l UN jebkurš LM ≥5 cm	Perorāla (1,5–2 l) un intravenoza (150–200 ml/h atkarībā no panesības)	Allopurinols; ja urīnskābes sākotnējais līmenis ir paaugstināts, jāapsver rasburikāze	Stacionārā <ul style="list-style-type: none"> <li>Pirmajai 20 mg un 50 mg devai: pirms devas, 4, 8, 12 un 24 stundas pēc devas</li> </ul> Ambulatori <ul style="list-style-type: none"> <li>Turpmāka devas palielinājuma gadījumā: pirms devas, no 6 līdz 8 stundām pēc devas, 24 stundas pēc devas</li> </ul>
<p>ALC= absolūtais limfocītu skaits; CrCl = kreatinīna klīrenss; LM = limfmezgls.</p> <p><sup>a</sup>Pacienti jāinformē par nepieciešamību katru dienu dzert ūdeni 2 dienas pirms un visas devas titrēšanas fāzes laikā, īpaši terapijas sākumā pirms devas saņemšanas un devas saņemšanas dienā, un katrā devas palielinājuma gadījumā. Pacientiem, kas nepanes perorālu hidratāciju, jāsaņem intravenoza hidratācija.</p> <p><sup>b</sup>Terapija ar allopurinolu vai ksantīna oksidāzes inhibitoru jāsāk 2–3 dienas pirms venetoklaxa terapijas uzsākšanas.</p> <p><sup>c</sup>Jānovērtē asins bioķīmiskie rādītāji (kālijs, urīnskābe, fosfors, kalcijs un kreatinīns); rezultāti jāpārskata reāllaikā.</p> <p><sup>d</sup>Turpmāka devas palielinājuma gadījumā pacientiem, kuriem saglabājas ALS attīstības risks, asins bioķīmiskie rādītāji jākontrolē no 6 līdz 8 stundām un 24 stundas pēc devas saņemšanas.</p>				

#### Devas pielāgošana audzēja līzes sindroma un cita veida toksicitātes gadījumā

##### Hroniska limfocitāze

Toksicitātes gadījumā var būt nepieciešama ārstēšanas apturēšana un/vai devas samazināšana. Ieteikumus devas pielāgošanai ar venetoklaxa lietošanu saistītas toksicitātes gadījumā skatiet 4. un 5. tabulā.

#### 4. tabula. Ieteikumi venetoklaxa devas pielāgošanai toksicitātes gadījumā<sup>a</sup> pacientiem ar HLL

Notikums	Sastopamība	Rīcība
Audzēja līzes sindroms		
Izmaiņas asins bioķīmiskajos rādītājos vai simptomi, kas norāda uz ALS	Jebkura	Izlaist nākamās dienas devu. Ja izzūd 24–48 stundās pēc pēdējās devas lietošanas, atsākt ar to pašu devu.
		Ja asins bioķīmisko rādītāju izmaiņas neizzūd 48 stundās, ārstēšana jāatsāk ar mazāku devu (skatīt 5. tabulu).
		Jebkura klīniska ALS gadījumā <sup>b</sup> ārstēšana jāatsāk ar mazāku devu pēc simptomu izzušanas (skatīt 5. tabulu).

Nehematoloģiska toksicitāte		
3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte	Pirmreizēja	Apturēt venetoklaksa lietošanu. Kad toksicitāte samazinājusies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, ārstēšanu ar venetoklaksu var atsākt ar to pašu devu. Deva nav jāpielāgo.
	Otrreizēja un turpmāka	Apturēt venetoklaksa lietošanu. Atsākot ārstēšanu ar venetoklaksu pēc toksicitātes izzušanas, jāievēro 5. tabulā sniegtie devas samazināšanas ieteikumi. Pēc ārsta ieskatiem devu var samazināt vēl vairāk.
Hematoloģiska toksicitāte		
3. pakāpes neitropēnija ar infekciju vai drudzi; vai 4. pakāpes hematoloģiska toksicitāte (izņemot limfopēniju)	Pirmreizēja	Apturēt venetoklaksa lietošanu. Lai mazinātu ar neitropēniju saistītos infekciju riskus, vienlaicīgi ar venetoklaksa terapiju pacientam var nozīmēt granulocītu kolonijstimulējošo faktoru (G-KSF), ja ir klīniskas indikācijas. Kad toksicitāte samazinājusies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, ārstēšanu ar venetoklaksu var atsākt ar to pašu devu.
	Otrreizēja un turpmāka	Apturēt venetoklaksa lietošanu. Ja ir klīniskas indikācijas, jāapsver G-KSF lietošana. Atsākot ārstēšanu ar venetoklaksu pēc toksicitātes izzušanas, jāievēro 5. tabulā sniegtie devas samazināšanas ieteikumi. Pēc ārsta ieskatiem devu var samazināt vēl vairāk.
<p>Pacientiem, kuriem deva jāsamazina zem 100 mg ilgāk nekā 2 nedēļas, jāapsver venetoklaksa lietošanas pārtraukšana.</p> <p><sup>a</sup>Nevēlamās blakusparādības tika novērtētas, izmantojot NCI CTCAE 4.0. versiju.</p> <p><sup>b</sup>Klīnisks ALS tika definēts kā laboratorisks ALS ar klīniskām sekām, piemēram, akūtu nieru mazspēju, sirds aritmiju vai krampjiem un/vai pēkšņu nāvi (skatīt 4.8. apakšpunktu).</p>		

5. tabula. Devas pielāgošana ALS un cita veida toksicitātes gadījumā pacientiem ar HLL

Deva, pārtraucot terapiju (mg)	Deva, atsākot terapiju (mg <sup>a</sup> )
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
<sup>a</sup> Pielāgotās devas lietošana jāturpina 1 nedēļu, pirms palielināt devu	

Pacientiem, kuriem zāļu lietošana bijusi pārtraukta ilgāk par nedēļu pirmajās 5 devas titrēšanas nedēļās vai ilgāk par 2 nedēļām, kad pabeigta devas titrēšanas fāze, atkārtoti jānovērtē ALS risks, lai

noskaidrotu, vai nepieciešama lietošanas atsākšana ar mazāku devu (t.i., visa vai noteikta līmeņa devas titrēšana; skatīt 5. tabulu).

#### Akūta mieloleikoze

Venetoklaksa dienas devas titrēšana ar azacitidīnu vai decitabīnu notiek 3 dienas (skatīt 2. tabulu).

Jāveic turpmāk norādītie profilakses pasākumi:

Visiem pacientiem pirms venetoklaksa lietošanas uzsākšanas balto asins šūnu skaitam jābūt  $<25 \times 10^9/l$  un pirms ārstēšanas var būt nepieciešama citoredukcija.

Visiem pacientiem pirms venetoklaksa pirmās devas lietošanas uzsākšanas un devas titrēšanas fāzē jābūt pietiekami hidratētiem un jāsaņem antihiperurikēmiskie līdzekļi.

Pirms ārstēšanas ar venetoklakstu uzsākšanas pārbaudiet asins bioķīmisko sastāvu (kālijs, urīnskābe, fosfors, kalcijs un kreatinīns) un koriģējiet esošās novirzes.

Pirms jaunas devas ievadīšanas, 6–8 stundas pēc katras jaunas devas titrēšanas laikā un 24 stundas pēc galīgās devas sasniegšanas uzraugiet asins bioķīmiskos rādītājus saistībā ar ALS.

Pacientiem ar ALS riska faktoriem (piemēram, cirkulējošajiem blastiem, lielu leukēmijas radīto slodzi uz kaulu smadzenēm, paaugstinātu laktātdehidrogenāzes [LDH] līmeni pirms ārstēšanas vai pavājinātu nieru darbību) jāapsver papildu pasākumi, tostarp pastiprināta uzraudzība, veicot laboratorijas izmeklējumus, un venetoklaksa sākuma devas samazināšana.

Bieži kontrolējiet asinsainu, novēršot citopēniju. Devas pielāgošana un lietošanas pārtraukšana citopēnijas gadījumā ir atkarīga no remisijas statusa. Venetoklaksa devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā ir aprakstīta 6. tabulā.

6. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana AML pacientiem nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Parādīšanās	Devas pielāgošana
<b>Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības</b>		
4. pakāpes neutropēnija (ANS $<500$ /mikrolitrā) ar vai bez drudža vai infekcijas; vai 4. pakāpes trombocitopēnija (trombocītu skaits $<25 \times 10^3$ /mikrolitrā)	Parādās pirms remisijas sasniegšanas <sup>a</sup>	Lielākajā daļā gadījumu nepārtrauciet venetoklaksa lietošanu kombinācijā ar azacitidīnu vai decitabīnu citopēnijas dēļ pirms remisijas sasniegšanas.
	Pirmā parādīšanās pēc remisijas sasniegšanas, un ilgst vismaz 7 dienas	Atlieciet turpmākus venetoklaksa lietošanas ciklus kombinācijā ar azacitidīnu vai decitabīnu un kontrolējiet asinsainu. Ievadiet granulocītu kolonijas stimulējošo faktoru (G-CSF – <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> ), ja tas ir klīniski indicēts neutropēnijas ārstēšanai. Kad vērojams uzlabojums līdz 1. vai 2. pakāpei, atsāciet venetoklaksa lietošanu tādā pašā devā kombinācijā ar azacitidīnu vai decitabīnu.
	Turpmākās parādīšanās ciklos pēc remisijas sasniegšanas, un ilgst vismaz 7 dienas vai ilgāk	Atlieciet turpmākus venetoklaksa lietošanas ciklus kombinācijā ar azacitidīnu vai decitabīnu un kontrolējiet asinsainu. Ievadiet G-CSF, ja tas ir klīniski indicēts neutropēnijas ārstēšanai. Kad vērojams uzlabojums līdz 1. vai 2. pakāpei, atsāciet venetoklaksa lietošanu tādā pašā devā kombinācijā ar azacitidīnu vai decitabīnu un katrā



Nevēlamā blakusparādība	Parādīšanās	Devas pielāgošana
		turpmākajā ciklā samaziniet venetoklaksa lietošanas ilgumu par 7 dienām (piemēram, 21 dienu, nevis 28). Papildu datus skatīt informācijā par azacitidīna ordinēšanu.
<b>Nehematoloģiskas nevēlamās blakusparādības</b>		
3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte	Parādīšanās jebkurā laikā	Pārtrauciet venetoklaksa lietošanu, ja ar atbalstošu aprūpi nav panākts stāvokļa uzlabojums. Kad vērojams uzlabojums līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, atsāciet venetoklaksa lietošanu tādā pašā devā.
<sup>a</sup> Apsveriet kaulu smadzeņu izvērtēšanas nepieciešamību.		

#### Devas pielāgošana CYP3A inhibitoru lietošanas gadījumā

Venetoklaksa lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem palielina venetoklaksa iedarbību (t.i.,  $C_{max}$  AUC) un var paaugstināt ALS risku lietošanas sākumā un devas titrēšanas fāzē, kā arī paaugstināt cita veida toksicitātes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar HLL venetoklaksa lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem ir kontraindicēta ārstēšanas sākumā un devas titrēšanas fāzē (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Visiem pacientiem: ja jālieto CYP3A inhibitors, ievērojiet ieteikumus par zāļu savstarpējās mijiedarbības kontroli, kas apkopoti 7. tabulā. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes un vai deva vēl nav jāpielāgo. Venetoklaksa devu, kas lietota pirms CYP3A inhibitora lietošanas uzsākšanas, var atsākt lietot 2 – 3 dienas pēc inhibitora lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

7. tabula. Iespējamās venetoklaksa mijiedarbības ar CYP3A inhibitoriem kontrole

Inhibitors	Fāze	HLL	AML
<b>Spēcīgs CYP3A inhibitors</b>	Uzsākšanas un devas titrēšanas fāze	Kontraindicēts	1. diena – 10 mg 2. diena – 20 mg 3. diena – 50 mg 4. diena – 100 mg vai mazāk
	Stabila dienas deva (pēc devas titrēšanas fāzes)	Samaziniet venetoklaksa devu līdz 100 mg vai mazāk (vai vismaz par 75%, ja deva ir pielāgota citu iemeslu dēļ)	
<b>Vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors<sup>a</sup></b>	Visas	Samaziniet venetoklaksa devu par vismaz 50%	
<sup>a</sup> Pacienti ar HLL izvairieties no venetoklaksa vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, uzsākot ārstēšanu un devas titrēšanas fāzē. Apsveriet alternatīvu zāļu lietošanu vai samaziniet venetoklaksa devu, kā aprakstīts šajā tabulā.			

#### Aizmirsta deva

Ja pacients atcerējies par aizmirstu venetoklaksa devu 8 stundu laikā pēc parastā lietošanas laika, aizmirstā deva jālieto pēc iespējas ātrāk tajā pašā dienā. Ja pacients aizmirsis par devu ilgāk par 8 stundām, aizmirstā deva nav jālieto, bet jāatsāk parastais zāļu lietošanas grafiks nākamajā dienā.

Ja pacientam pēc devas lietošanas ir vemšana, tajā dienā papildu deva nav jālieto. Nākamā nozīmētā deva jālieto nākamajā dienā parastajā laikā.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  g. v.) deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību ( $\text{CrCl} < 80$  ml/min) var būt nepieciešama intensīvāka profilakse un kontrole, lai samazinātu ALS risku zāļu lietošanas sākumā un devas titrēšanas fāzē (skatīt iepriekš, "Audzēja līzes sindroma (ALS) profilakse"). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $\text{CrCl} \geq 15$  ml/min un  $< 30$  ml/min) venetoklaks jālieto tikai tad, ja ieguvums atsver risku, un paaugstinātā ALS riska dēļ pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ( $\text{CrCl} \geq 15$  ml/min un  $< 90$  ml/min) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem īpaši rūpīgi jākontrolē ārstēšanas sākumā un devas titrēšanas fāzē, vai nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšanas laikā ieteicams samazināt devu vismaz par 50% (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie pacienti rūpīgi jākontrolē, lai konstatētu toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

Venetoklaksa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Venclyxto apvalkotās tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai. Pacientiem tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni, katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā. Tabletes jālieto ēšanas laikā, lai izvairītos no neefektivitātes riska (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes pirms norīšanas nedrīkst košļāt, sasmalcināt vai sadalīt.

Devas titrēšanas fāzē venetoklaks jālieto no rīta, lai atvieglotu laboratorisko kontroli.

Ārstēšanas laikā ar venetoklaksu nedrīkst lietot greipfrūtus saturošus produktus, rūgtos apelsīnus un zvaigznes augli (karambolu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacientiem ar HLL lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem ārstēšanas sākumā un devas titrēšanas fāzē (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu) ir kontrindicēta.

Visiem pacientiem lietošana vienlaicīgi ar asinszāli saturošiem preparātiem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu) ir kontrindicēta.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Audzēja līzes sindroms

Ārstējot ar venetoklaksu, pacientiem, bijis audzēja līzes sindroms, tai skaitā letāli gadījumi un nieru mazspēja, kuras dēļ bija nepieciešama dialīze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Venetoklakss var izraisīt strauju audzēja sarukšanu, tādējādi lietošanas uzsākšanas laikā un devas titrēšanas fāzē radot ALS risku. Ar ALS saistītās elektrolītu izmaiņas, kas ir jāārstē nekavējoties, var rasties jau 6 – 8 stundas pēc pirmās venetoklaksa devas lietošanas un katrā devas palielināšanas reizē. Pēcregistrācijas uzraudzības laikā par ALS, tostarp letāliem gadījumiem, ziņots pēc vienreizējas venetoklaksa 20 mg devas lietošanas. Lai novērstu un samazinātu ALS attīstības risku, ir jāievēro 4.2. apakšpunktā sniegtā informācija, tostarp norādījumi par riska novērtēšanu, profilaktiskiem pasākumiem, devas titrēšanas un pielāgošanas shēmu, laboratorisko uzraudzību un zāļu mijiedarbību.

HLL gadījumā ALS risks ir daudzu faktoru, tai skaitā blakusslimību (it īpaši samazinātas nieru funkcijas), audzēja sloga un splenomegālijas kopums.

Visiem pacientiem jānovērtē risks un jāsaņem atbilstoša ALS profilakse, tai skaitā hidratācija un antihiperurikēmiskie līdzekļi. Jākontrolē asins bioķīmiskie rādītāji un nekavējoties jākorģē novirzes. Kopējam riskam paaugstinoties, jāveic intensīvāki pasākumi (intravenoza hidratācija, bieža kontrole, hospitalizācija). Ja nepieciešams, ārstēšana jāaptur; atsākot venetoklaksa lietošanu, jāievēro devas pielāgošanas ieteikumi (skatīt 4. un 5. tabulu). Jāievēro norādījumi par audzēja līzes sindroma (ALS) profilaksi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Šo zāļu lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem palielina venetoklaksa iedarbību un var paaugstināt ALS risku lietošanas sākumā un devas titrēšanas fāzē (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Arī P-gp vai BCRP inhibitori var palielināt venetoklaksa iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Neitropēnija un infekcijas

Ar venetoklakstu ārstētiem pacientiem ar HLL pētījumos par kombināciju ar rituksimabu vai obinutuzumabu un monoterapijas pētījumos tika ziņots par 3. vai 4. pakāpes neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar AML pirms ārstēšanas uzsākšanas bieži ir 3. vai 4. pakāpes neitropēnija. Lietojot venetoklakstu kombinācijā ar hipometilējošo līdzekli, var samazināties neitrofilo leukocītu skaits. Neitropēnija var atkārtoties turpmākos ārstēšanas ciklos.

Visā ārstēšanas laikā jākontrolē pilna asinsaina. Pacientiem ar smagu neitropēniju ieteicams uz laiku pārtraukt zāļu lietošanu vai samazināt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir ziņots par nopietnām infekcijām, tajā skaitā sepsi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē, vai nerodas kādas infekcijas pazīmes un simptomi. Iespējamās infekcijas nekavējoties jāārstē, tai skaitā, ja nepieciešams, lietojot antibakteriālus līdzekļus, uz laiku pārtraucot zāļu lietošanu vai samazinot to devu un lietojot augšanas faktorus (piemēram, G-CSF) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvu, novājinātu mikroorganismu vakcīnām drošums un efektivitāte venetoklaksa terapijas laikā un pēc tās nav pētīta. Ārstēšanas laikā un pēc tās, kamēr nav atjaunojušās B šūnas, dzīvu mikroorganismu vakcīnas nedrīkst ievadīt.

### CYP3A induktori

Vienlaicīga CYP3A4 induktoru lietošana var samazināt venetoklaksa iedarbību un līdz ar to radīt neefektivitātes risku. Jāizvairās no vienlaicīgas venetoklaksa un spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

## Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm venetoklaksa lietošanas laikā jāizmanto ļoti efektīvs kontracepcijas līdzeklis (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Venetoklaksu pārsvarā metabolizē CYP3A.

#### Zāles, kas var mainīt venetoklaksa koncentrāciju plazmā

##### CYP3A inhibitori

Vienlaicīga 400 mg ketokonazola – spēcīga CYP3A, P-gp un BCRP inhibitora – lietošana vienu reizi dienā 7 dienas 11 pacientiem paaugstināja venetoklaksa  $C_{max}$  līdz 2,3 reizēm un AUC līdz 6,4 reizēm. Vienlaicīga 50 mg ritonavīra - spēcīga CYP3A un P-gp inhibitora - lietošana vienu reizi dienā 14 dienas 6 veselām pētāmām personām paaugstināja venetoklaksa  $C_{max}$  līdz 2,4 reizēm un AUC 7,9 reizes. Salīdzinot ar tikai 400 mg venetoklaksa lietošanu, 300 mg posakonazola – spēcīga CYP3A un P-gp inhibitora – vienlaicīga lietošana ar 50 mg un 100 mg venetoklaksa 7 dienas 12 pacientiem paaugstināja venetoklaksa  $C_{max}$  attiecīgi 1,6 reizes un 1,9 reizes un AUC attiecīgi 1,9 reizes un 2,4 reizes. Paredzams, ka venetoklaksa lietošana vienlaicīgi ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem palielinās venetoklaksa AUC vidēji 5,8 – 7,8 reizes.

Pacientiem, kuriem nepieciešama venetoklaksa lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klaritromicīnu, ritonavīru) vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ciprofloksacīna, diltiazema, eritromicīna, flukonazola, verapamila), venetoklaksa deva jāizvēlas saskaņā ar 7. tabulā norādīto. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes un vai deva vēl nav jāpielāgo. Venetoklaksa devu, kas lietota pirms CYP3A inhibitora lietošanas uzsākšanas, var atsākt lietot 2 – 3 dienas pēc inhibitora lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ar venetoklaksu jāizvairās no greipfrūtus saturošiem produktiem, rūgtajiem apelsīniem un zvaigznes augļa (karambolas), jo tie satur CYP3A inhibitorus.

##### P-gp un BCRP inhibitori

Venetoklaks ir P-gp un BCRP substrāts. Lietošana vienlaicīgi ar vienu 600 mg rifampicīna – P-gp inhibitora – devu 11 veselām pētāmām personām paaugstināja venetoklaksa  $C_{max}$  par 106% un AUC par 78%. No vienlaicīgas venetoklaksa un P-gp un BCRP inhibitoru lietošanas terapijas sākuma un devas titrēšanas fāzē ir jāizvairās, tomēr tad, ja P-gp un BCRP inhibitoru lietošana ir nepieciešama, pacienti rūpīgi jākontrolē, vai rodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### CYP3A induktori

Lietošana vienlaicīgi ar 600 mg rifampicīna – spēcīga CYP3A induktora – vienu reizi dienā 13 dienas 10 veselām pētāmām personām pazemināja venetoklaksa  $C_{max}$  par 42% un AUC par 71%. Jāizvairās no vienlaicīgas venetoklaksa un spēcīgu CYP3A induktoru (piemēram, karbamazepīna, fenitoīna, rifampicīna) vai vidēji spēcīgu CYP3A induktoru (piemēram, bosentāna, efavirenza, etravirīna, modafinila, nafcilīna) lietošanas. Jāapsver alternatīva terapija, kas mazāk inducē CYP3A. Asinszāli saturoši preparāti ārstēšanas laikā ar venetoklaksu ir kontrindicēti, jo var samazināties efektivitāte (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Azitromicīns

Zāļu savstarpējas mijiedarbības pētījumā 12 veselām pētāmām personām vienlaicīga 500 mg azitromicīna lietošana pirmajā dienā, kam sekoja 250 mg azitromicīna vienu reizi dienā 4 dienas, samazināja venetoklaksa  $C_{max}$  par 25% un AUC par 35%. Īslaicīgi lietojot azitromicīnu vienlaicīgi ar venetoklaksu, deva nav jāpielāgo.

### Kuņģa skābi mazinoši līdzekļi

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātus, kuņģa skābi mazinoši līdzekļi (piemēram, protonu sūkņa inhibitori, H<sub>2</sub> receptoru antagonisti, antacīdie līdzekļi) neietekmē venetoklaksa biopieejamību.

### Žultsskābju sekvestranti

Žultsskābju sekvestrantus un venetoklakstu nav ieteicams lietot vienlaicīgi, jo tas var samazināt venetoklaksa uzsūkšanos. Ja žultsskābju sekvestrants jālieto kopā ar venetoklakstu, jāievēro norādījumi žultsskābju sekvestranta zāļu aprakstā, lai samazinātu mijiedarbības risku, un venetoklakss jālieto vismaz 4 – 6 stundas pēc sekvestranta.

### Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt venetoklakss

#### Varfarīns

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā trim veseliem brīvprātīgajiem vienas 400 mg venetoklaksa devas lietošana kopā ar 5 mg varfarīna izraisīja R-varfarīna un S-varfarīna C<sub>max</sub> un AUC palielināšanos par 18% – 28%. Tā kā venetoklakss netika lietots līdz līdzsvara stāvokļa sasniegšanai, pacientiem, kuri saņem varfarīnu, ieteicams rūpīgi kontrolēt Starptautisko standartizēto koeficientu (INR).

#### P-gp, BCRP un OATP1B1 substrāti

Venetoklakss ir P-gp, BCRP un OATP1B1 inhibitors *in vitro*. Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā vienas 100 mg venetoklaksa devas lietošana kopā ar 0,5 mg digoksīna – P-gp substrāta – par 35% palielināja digoksīna C<sub>max</sub> un par 9% palielināja digoksīna AUC. Jāizvairās no šaura terapeitiskā indeksa P-gp vai BCRP substrātu (piemēram, digoksīna, dabigatrāna, everolīma un sirolīma) lietošanas vienlaicīgi ar venetoklakstu.

Ja jālieto šaura terapeitiskā indeksa P-gp vai BCRP substrāts, tas jālieto piesardzīgi. Lai maksimāli samazinātu iespējamo mijiedarbību, iekšķīgi lietojama P-gp vai BCRP substrāta, kas ir jutīgs pret inhibīciju kuņģa-zarnu traktā (piemēram, dabigatrāna eteksilātu), lietošanas starplaikam ar venetoklakstu jābūt iespējami lielākam.

Ja vienlaicīgi ar venetoklakstu lieto statīnu (OATP substrāts), ieteicama rūpīga ar statīnu saistītās toksicitātes kontrole.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija sievietēm

Sievietēm Venclyxto lietošanas laikā un vēl vismaz 30 dienas pēc ārstēšanas beigām jāizsargājas no grūtniecības. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā venetoklaksa lietošanas laikā un vēl vismaz 30 dienas pēc ārstēšanas beigām jālieto ļoti efektīvs kontracepcijas līdzeklis. Pašlaik nav zināms, vai venetoklakss var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību, tāpēc sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāizmanto arī barjermetode.

### Grūtniecība

Ņemot vērā embriofetālās toksicitātes pētījumu rezultātus dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), venetoklakss var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniece.

Atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu datu par venetoklaksa lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Venetoklakstu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto ļoti efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai venetoklakss vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti.

Ārstēšanas laikā ar Venclyxto bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

### Fertilitāte

Dati par venetoklaksa ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz to, ka klīniskai iedarbībai pielīdzināma iedarbības intensitāte ir izraisījusi toksisku ietekmi uz suņu sēkliniekiem, ārstēšana ar venetoklaksu var izraisīt vīriešu fertilitātes traucējumus (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pirms terapijas uzsākšanas dažiem vīriešu dzimuma pacientiem var apsvērt konsultācijas nepieciešamību par spermas konservācijas iespējām.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Venclyxto neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem, kuri lietojuši venetoklaksu, ziņots par nogurumu un reiboni, kas jāņem vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

##### Hroniska limfocitāze

Venclyxto vispārējais drošuma profils pamatojas uz datiem par 758 pacientiem ar HLL, kas klīniskos pētījumos ārstēti ar venetoklaksu kombinācijā ar obinutuzumabu vai rituksimabu, vai monoterapijā. Drošuma analīzē bija iekļauti pacienti no diviem 3. fāzes pētījumiem (CLL14 un MURANO), diviem 2. fāzes pētījumiem (M13-982 un M14-032) un viena 1. fāzes pētījuma (M12-175). CLL14 bija randomizēts, kontrolēts pētījums, kurā 212 pacienti ar iepriekš neārstētu HLL un blakusslimībām saņēma venetoklaksu kombinācijā ar obinutuzumabu. MURANO bija randomizēts, kontrolēts pētījums, kurā 194 pacienti ar iepriekš ārstētu HLL saņēma venetoklaksu kombinācijā ar rituksimabu. 2. un 1. fāzes pētījumos 352 iepriekš ārstēti HLL pacienti, tai skaitā 212 pacienti ar 17p delēciju un 146 pacienti, kuriem ārstēšana ar B šūnu receptoru signālceļa inhibitoru bijusi neveiksmīga, tika ārstēti ar venetoklaksu monoterapijā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Biežākās jebkuras pakāpes nevēlamās blakusparādības ( $\geq 20\%$ ) pacientiem, kuri saņēma venetoklaksu pētījumos par kombināciju ar obinutuzumabu vai rituksimabu, bija neitropēnija, caureja un augšējo elpceļu infekcija. Monoterapijas pētījumos visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija/samazināts neitrofilo leukocītu absolūtais skaits, caureja, slikta dūša, anēmija, nogurums un augšējo elpceļu infekcija.

Biežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 2\%$ ) pacientiem, kuri saņēma venetoklaksu kombinācijā ar obinutuzumabu vai rituksimabu, bija pneimonija, sepse, febrila neitropēnija un ALS. Monoterapijas pētījumos biežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 2\%$ ) bija pneimonija un febrila neitropēnija.

##### Akūta mieloleikoze

Venclyxto vispārējais drošuma profils pamatojas uz datiem par 314 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu akūtu mieloleikozi (AML), kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar venetoklaksu kombinācijā ar hipometilējošo līdzekli (azacitidīnu vai decitabīnu) (VIALE-A 3. fāzes, randomizēts pētījums un M14-358 1. fāzes nerandomizēts pētījums).

VIALE-A pētījumā biežākās jebkuras pakāpes nevēlamās blakusparādības ( $\geq 20\%$ ) pacientiem, kuri saņēma venetoklaksu kombinācijā ar azacitidīnu, bija trombocitopēnija, neitropēnija, febrila

neitropēnija, slikta dūša, caureja, vemšana, anēmija, nogurums, pneimonija, hipokaliēmija un samazināta ēstgriba.

Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 5\%$ ), pacientiem, kuri saņēma venetoklaksu kombinācijā ar azacitidīnu, bija febrila neitropēnija, pneimonija, sepse un asiņošana.

M14-358 pētījumā biežākās jebkuras pakāpes nevēlamās blakusparādības ( $\geq 20\%$ ) pacientiem, kuri saņēma venetoklaksu kombinācijā ar decitabīnu, bija trombocitopēnija, febrila neitropēnija, slikta dūša, asiņošana, pneimonija, caureja, nogurums, reibonis/ģībonis, vemšana, neitropēnija, hipotensija, hipokaliēmija, samazināta ēstgriba, galvassāpes, sāpes vēderā un anēmija. Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 5\%$ ), bija febrila neitropēnija, pneimonija, bakterēmija un sepse.

30 dienu mirstības rādītājs VIALE-A pētījumā bija 7,4% (21/283) ar venetoklaksu kombinācijā ar azacitidīnu un 6,3% (9/144) grupā, kurā tika lietots placebo kopā ar azacitidīnu.

30 dienu mirstības rādītājs M14-358 pētījumā ar venetoklaksu kombinācijā ar decitabīnu bija 6,5% (2/31).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības tālāk norādītas atbilstoši MedDRA organisma orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums definēts kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $<1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $<1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $<1/1000$ ), ļoti reti ( $<1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### Hroniska limfoleikoze

Saistībā ar Venclyxto lietošanu kombinācijā ar obinutuzumabu, rituksimabu vai monoterapijā pacientiem ar HLL ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums apkopots 8. tabulā.

8. tabula. Ar venetoklaksu ārstētiem HLL pacientiem ziņotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Visas pakāpes <sup>a</sup>	$\geq 3$ pakāpe <sup>a</sup>
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Pneimonija Augšējo elpceļu infekcija	
	Bieži	Sepse Urīnceļu infekcija	Sepse Pneimonija Urīnceļu infekcija Augšējo elpceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Neitropēnija Anēmija Limfopēnija	Neitropēnija Anēmija
	Bieži	Febrila neitropēnija	Febrila neitropēnija Limfopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hiperkaliēmija Hiperfosfatēmija Hipokalcēmija	
	Bieži	Audzēja līzes sindroms Hiperurikēmija	Audzēja līzes sindroms Hiperkaliēmija Hiperfosfatēmija Hipokalcēmija Hiperurikēmija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja Vemšana Slikta dūša Aizcietējums	

	Bieži		Caureja Vemšana Slikta dūša
	Retāk		Aizcietējums
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Ļoti bieži	Nogurums	
	Bieži		Nogurums
<b>Izmeklējumi</b>	Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	
	Retāk		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
<sup>a</sup> Ir ziņots tikai par lielāko novēroto sastopamības biežumu (balstoties uz pētījumiem CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 un M12-175).			

#### Akūta mieloleikoze

Saistībā ar Venclxyto lietošanu kombinācijā ar hipometilējošo līdzekli pacientiem ar AML ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums apkopots 9. tabulā.



9. tabula. Ar venetoklaksu ārstētiem AML pacientiem ziņotās nevēlamās blakusparādības

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Visas pakāpes<sup>a</sup></b>	<b>≥ 3 pakāpe<sup>a</sup></b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	Ļoti bieži	Pneimonija <sup>b</sup> Sepse <sup>b</sup> Urīnceļu infekcija	Pneimonija <sup>b</sup> Sepse <sup>b</sup>
	Bieži		Urīnceļu infekcija
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Ļoti bieži	Neitropēnija <sup>b</sup> Febrila neitropēnija Anēmija <sup>b</sup> Trombocitopēnija <sup>b</sup>	Neitropēnija <sup>b</sup> Febrila neitropēnija Anēmija <sup>b</sup> Trombocitopēnija <sup>b</sup>
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Ļoti bieži	Hipokaliēmija Samazināta ēstgriba	Hipokaliēmija
	Bieži	Audzēja līzes sindroms	Samazināta ēstgriba
	Retāk		Audzēja līzes sindroms
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Ļoti bieži	Reibonis/ģībonis <sup>b</sup> Galvassāpes	
	Bieži		Reibonis/ģībonis <sup>b</sup>
	Retāk		Galvassāpes
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Ļoti bieži	Hipotensija Asiņošana <sup>b</sup>	Asiņošana <sup>b</sup>
	Bieži		Hipotensija
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Ļoti bieži	Aizdusa	
	Bieži		Aizdusa
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Ļoti bieži	Slikta dūša Caureja Vemšana Stomatīts Sāpes vēderā	
	Bieži		Slikta dūša Caureja Vemšana
	Retāk		Stomatīts
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Holecistīts/holelitiāze <sup>b</sup>	Holecistīts/holelitiāze <sup>b</sup>
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Ļoti bieži	Locītavu sāpes	
	Retāk		Locītavu sāpes
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Ļoti bieži	Nogurums Astēnija	
	Bieži		Nogurums Astēnija

<b>Izmeklējumi</b>	Ļoti bieži	Ķermeņa masas samazināšanās Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	
	Bieži		Ķermeņa masas samazināšanās Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
<sup>a</sup> Ziņots tikai par pētījumos novēroto vislielāko biežumu (pamatojoties uz pētījumu VIALE-A un M14-358 rezultātiem). <sup>b</sup> Ietver vairākus nevēlamo blakusparādību terminus.			

### Lietošanas pārtraukšana un devas samazināšana nevēlamo blakusparādību dēļ

#### Hroniska limfocitāze

Zāļu lietošanu nevēlamo blakusparādību dēļ pārtrauca 16% pacientu, kuri tika ārstēti ar venetoklaksu kombinācijā ar obinutuzumabu vai rituksimabu attiecīgi pētījumā CLL14 un MURANO. Monoterapijas pētījumos ar venetoklaksu 11% pacientu pārtrauca lietošanu nevēlamu blakusparādību dēļ.

Nevēlamo blakusparādību dēļ deva bija jāsamazina 21% pacientu, kuri tika ārstēti ar venetoklaksu un obinutuzumaba kombināciju pētījumā CLL14, 15% pacientu, kuri tika ārstēti ar venetoklaksu un rituksimaba kombināciju pētījumā MURANO, un 14% pacientu, kuri tika ārstēti ar venetoklaksu monoterapijas pētījumos.

Zāļu lietošanu nevēlamu blakusparādību dēļ uz laiku pārtrauca 74% pacientu, kuri tika ārstēti ar venetoklaksu un obinutuzumaba kombināciju pētījumā CLL14, un 71% pacientu, kuri tika ārstēti ar venetoklaksu un rituksimaba kombināciju pētījumā MURANO. Visbiežāk sastopamā blakusparādība, kuras dēļ uz laiku tika pārtraukta venetoklaksu lietošana, bija neitropēnija (41% un 43% attiecīgi pētījumos CLL14 un MURANO). Venetoklaksu monoterapijas pētījumos zāļu lietošanu nevēlamu blakusparādību dēļ uz laiku pārtrauca 40% pacientu. Visbiežāk sastopamā blakusparādība, kuras dēļ uz laiku tika pārtraukta venetoklaksu lietošana, bija neitropēnija (5%).

#### Akūta mielocitāze

VIALE-A pētījumā venetoklaksu lietošana nevēlamu blakusparādību dēļ tika izbeigta 24% pacientu, kuri tika ārstēti ar venetoklaksu un azacitidīna kombināciju. Venetoklaksu deva nevēlamu blakusparādību dēļ tika samazināta 2% pacientu. Venetoklaksu lietošana nevēlamu blakusparādību dēļ tika pārtraukta 72% pacientu. Starp pacientiem, kuri sasniedza kaulu smadzeņu attīrīšanos no leukēmijas, 53% pacientu tika pārtraukta lietošana, jo ANS rādītājs bija <500/mikrolitrā. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas izraisīja venetoklaksu lietošanas pārtraukšanu (>10%), bija febrila neitropēnija, neitropēnija, pneimonija un trombocitopēnija.

M14-358 pētījumā lietošana nevēlamu blakusparādību dēļ tika izbeigta 26% pacientu, kuri tika ārstēti ar venetoklaksu un decitabīna kombināciju. Deva nevēlamu blakusparādību dēļ tika samazināta 6% pacientu. Lietošana nevēlamu blakusparādību dēļ tika pārtraukta 65% pacientu; visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas izraisīja venetoklaksu lietošanas pārtraukšanu (≥5%), bija febrila neitropēnija, neitropēnija/neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās, pneimonija, trombocītu skaita samazināšanās un balto asins šūnu skaita samazināšanās.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Audzēja līzes sindroms

Audzēja līzes sindroms ir būtisks zināms risks, sākot venetoklaksu lietošanu.

## Hroniska limfoleikoze

Sākotnējos 1. fāzes devas noskaidrošanas pētījumos ar īslaicīgāku (2 – 3 nedēļas) titrēšanas fāzi un lielāku sākuma devu ALS sastopamība bija 13% (10/77; 5 laboratoriski ALS, 5 klīniski ALS gadījumi), tai skaitā 2 letāli gadījumi un 3 akūtas nieru mazspējas gadījumi, vienā bija nepieciešama dialīze.

ALS risks samazinājās, pārskatot dozēšanas shēmu un koriģējot profilakses un kontroles pasākumus. Venetoklaxa klīniskajos pētījumos pacienti ar jebkādu nosakāmu limfmezglu  $\geq 10$  cm vai ar absolūto limfocītu skaitu  $\geq 25 \times 10^9/l$  un jebkādu nosakāmu limfmezglu  $\geq 5$  cm tika hospitalizēti, lai nodrošinātu intensīvāku hidratāciju un kontroli titrēšanas fāzē pirmajā dienā, lietojot 20 mg un 50 mg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

168 pacientiem ar HLL, kuri lietošanu sāka ar 20 mg dienas devu un 5 nedēļu laikā to palielināja līdz 400 mg dienā pētījumos M13-982 un M14-032, ALS rādītājs bija 2%. Visi gadījumi bija laboratoriski ALS (laboratoriskas novirzes, kas atbilda  $\geq 2$  no turpmāk minētajiem kritērijiem 24 stundu periodā: kālijs  $>6$  mmol/l, urīnskābe  $>476$   $\mu\text{mol/l}$ , kalcijs  $<1,75$  mmol/l vai fosfors  $>1,5$  mmol/l, vai tika ziņoti kā ALS gadījumi) un radās pacientiem, kuriem bija limfmezgls(-i)  $\geq 5$  cm vai absolūto limfocītu skaits  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Šiem pacientiem nenovēroja ALS ar klīniskām sekām, piemēram, ar akūtu nieru mazspēju, sirds aritmijām vai pēkšņu nāvi, un/vai krampjiem. Visiem pacientiem CrCl bija  $\geq 50$  ml/min.

Atklātā, randomizētā 3. fāzes pētījumā (MURANO) ALS biežums bija 3% (6/194) pacientiem, kuri tika ārstēti ar venetoklaxu + rituksimabu. Pēc tam, kad pētījumā bija iekļauti 77/389 pacienti, protokols tika grozīts, lai iekļautu aktuālos ALS profilakses un uzraudzības pasākumus, kas ir aprakstīti informācijā par devām (skatīt 4.2. apakšpunktu). Visi ALS gadījumi sākās venetoklaxa devas titrēšanas fāzē un izzuda divu dienu laikā. Visi seši pacienti pabeidza devas titrēšanas fāzi un sasniedza ieteicamo venetoklaxa devu 400 mg dienā. Pacientiem, kuri ievēroja esošo 5 nedēļas garo devas titrēšanas shēmu, kā arī ALS profilakses un novērošanas pasākumus, klīnisks ALS netika novērots (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ar ALS saistītas  $\geq 3$ . pakāpes izmaiņas laboratorijas testu rezultātos bija hiperkaliēmija 1%, hiperfosfatēmija 1% un hiperurikēmija 1%.

Atklātā, randomizētā 3. fāzes pētījumā (CLL14) ALS biežums bija 1,4% (3/212) pacientiem, kuri tika ārstēti ar venetoklaxu + obinutuzumabu. Visi trīs ALS gadījumi tika atrisināti, un to dēļ pacienti neizstājās no pētījuma. Reaģējot uz ALS gadījumiem, divos gadījumos obinutuzumaba lietošanu atlika.

Pēc reģistrācijas uzraudzības laikā par ALS, tostarp letāliem gadījumiem, ziņots pēc vienreizējas venetoklaxa 20 mg devas lietošanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

## Akūta mieloleikoze

Randomizētā 3. fāzes pētījumā (VIALE-A) ar venetoklaxu kombinācijā ar azacitidīnu ALS biežums bija 1,1% (3/283, 1 klīnisks ALS gadījums). Pētījumā papildus standarta profilakses un kontroles pasākumiem bija nepieciešama balto asins šūnu skaita samazināšanās līdz  $<25 \times 10^9/l$  pirms venetoklaxa lietošanas uzsākšanas un devas titrēšanas shēmas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Visi ALS gadījumi tika novēroti devas titrēšanas laikā.

M14-358 pētījumā netika ziņots par laboratoriskiem vai klīniskiem ALS gadījumiem, lietojot venetoklaxu kombinācijā ar decitabīnu.

## Neitropēnija un infekcijas

Neitropēnija ir Venclyxto terapijas identificētais risks.

## Hroniska limfoleikoze

Pētījumā CLL14 par neitropēniju (visu pakāpju) ziņoja 58% pacientu venetoklaksa + obinutuzumaba grupā; 41% pacientu, kuri tika ārstēti ar venetoklaksu + obinutuzumabu, lietošana uz laiku tika pārtraukta, bet 2% pacientu venetoklaksa lietošanu beidza neitropēnijas dēļ. Par 3. pakāpes neitropēniju ziņoja 25% pacientu, bet par 4. pakāpes neitropēniju – 28% pacientu. 3. un 4. pakāpes neitropēnijas ilguma mediāna bija 22 dienas (robežas: no 2 līdz 363 dienām). Par febrilu neitropēniju ziņoja 6% pacientu, par  $\geq 3$ . pakāpes infekcijām – 19%, bet par nopietnām infekcijām – 19% pacientu. Infekcijas dēļ ārstēšanas laikā nomira 1,9% pacientu, bet pēc ārstēšanas pārtraukšanas – 1,9% pacientu.

Pētījumā MURANO par neitropēniju (visu pakāpju) ziņoja 61% pacientu venetoklaksa + rituksimaba grupā. Četrdesmit trim procentiem pacientu, kuri tika ārstēti ar venetoklaksu + rituksimabu, devu lietošana uz laiku tika pārtraukta, bet 3% venetoklaksa lietošanu beidza neitropēnijas dēļ. Par 3. pakāpes neitropēniju ziņoja 32% pacientu, bet par 4. pakāpes neitropēniju – 26% pacientu. 3. un 4. pakāpes neitropēnijas ilguma mediāna bija 8 dienas (robežas: no 1 līdz 712 dienām). Lietojot venetoklaksa + rituksimaba terapiju, par febrilu neitropēniju ziņoja 4% pacientu, par  $\geq 3$ . pakāpes infekcijām – 18%, bet par nopietnām infekcijām – 21% pacientu.

Akūta mieloleikoze

VIALE-A pētījumā par vismaz 3. pakāpes neitropēniju tika ziņots 45% pacientu. Venetoklaksa + azacitidīna grupā, salīdzinot ar placebo + azacitidīna grupu, tika ziņots arī par tālāk norādītajām nevēlamajām blakusparādībām: febrilu neitropēniju (attiecīgi 42% un 19%), vismaz 3. pakāpes infekcijām (attiecīgi 64% un 51%) un nopietnām infekcijām (attiecīgi 57% un 44%).

M14-358 pētījumā par neitropēniju tika ziņots 35% (visas pakāpes) un 35% (3. vai 4. pakāpe) pacientu venetoklaksa + decitabīna grupā.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Venetoklakssam nav specifiska antidota. Pacienti, kuriem notikusi pārdozēšana, stingri jākontrolē un jānodrošina atbilstoša uzturoša terapija. Titrēšanas fāzē terapija uz laiku jāpārtrauc, un pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ALS pazīmes un simptomi (drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana, apjukums, elpas trūkums, krampji, neregulāra sirdsdarbība, tumšs vai duļķains urīns, neparasts nogurums, muskuļu vai locītavu sāpes, vēdera sāpes un pūšanās) vienlaicīgi ar cita veida toksicitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz venetoklaksa lielo izkliedes tilpumu un izteikto saistīšanos ar olbaltumvielām, maz ticams, ka ar dialīzi varētu izvadīt nozīmīgu venetoklaksa daudzumu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretvēža līdzekļi, ATĶ kods: L01XX52

#### Darbības mehānisms

Venetoklakss ir spēcīgs, selektīvs B šūnu limfomas (BCL)-2 – antiapoptotiskā proteīna – inhibitors. HLL un AML šūnās pierādīta pārmērīga BCL-2 ekspresija, kur tā mediē audzēja šūnu izdzīvošanu un ir bijusi saistīta ar rezistenci pret ķīmijterapijas līdzekļiem. Venetoklakss saistās tieši pie BCL-2 BH3 saistīšanās vietām, aizstājot BH3 motīvu saturošus proapoptotiskus proteīnus, piemēram, BIM, lai

aizsāktu mitohondriju ārējās membrānas caurlaidības palielināšanu (*MOMP* – *mitochondrial outer membrane permeabilization*), kaspāzes aktivāciju un programmētu šūnas bojāeju. Neklīniskajos pētījumos pierādīta venetoklaxa citotoksiskā iedarbība audzēja šūnās, kurās ir pārmērīgi ekspresēts BCL-2.

### Farmakodinamiskā iedarbība

#### Sirds elektrofizioloģija

Vairāku venetoklaxa devu (līdz 1200 mg vienu reizi dienā) ietekmi uz QTc intervālu vērtēja atklātā, vienas grupas pētījumā 176 pacientiem. Venetoklaxs neietekmēja QTc intervālu, un nebija saistības starp venetoklaxa iedarbību un QTc intervāla izmaiņām.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### *Hroniska limfoleikoze*

*Venetoklaxs kombinācijā ar obinutuzumabu pacientu ar iepriekš neārstētu HLL ārstēšanai – pētījums BO25323 (CLL14)*

Randomizētā (1:1), daudzcentru, atklātā 3. fāzes pētījumā tika vērtēta venetoklaxa + obinutuzumaba efektivitāte un drošums, salīdzinot ar obinutuzumabu + hlorambucilu, pacientiem ar iepriekš neārstētu HLL un blakusslimībām (kopējais kumulatīvās slimību novērtēšanas skalas [*CIRS* – *Cumulative Illness Rating Scale*] rādītājs >6 vai kreatinīna klīrenss [*CrCl*] <70 ml/min). Pirms obinutuzumaba lietošanas pacientiem pētījumā novērtēja ALS risku, un viņi atbilstoši saņēma profilaksi. Visi pacienti saņēma obinutuzumabu 100 mg 1. cikla 1. dienā, pēc tam 900 mg, ko varēja lietot 1. dienā vai 2. dienā, pēc tam 1000 mg devas 1. cikla 8. un 15. dienā un katra nākamā cikla 1. dienā, pavisam kopā 6 ciklus. 1. cikla 22. dienā pacienti venetoklaxa + obinutuzumaba grupā sāka 5 nedēļas ilgu venetoklaxa devas titrēšanas shēmu, kas turpinājās līdz 2. cikla 28. dienai. Pēc devas titrēšanas shēmas pabeigšanas pacienti turpināja lietot 400 mg venetoklaxa reizi dienā no 3. cikla 1. dienas līdz 12. cikla pēdējai dienai. Katrs cikls ilga 28 dienas. Obinutuzumaba + hlorambucila grupā randomizētie pacienti saņēma 0,5 mg/kg iekšķīgi lietojama hlorambucila no 1. līdz 12. cikla 1. dienā un 15. dienā. Pēc terapijas pabeigšanas pacientus turpināja novērot, lai konstatētu slimības progresēšanu un kopējo dzīvildzi (*OS* – *overall survival*).

Sākotnējie demogrāfiskie dati un slimības raksturojums pētījuma grupās bija līdzīgi. Vecuma mediāna bija 72 gadi (robežas: no 41 līdz 89 gadiem), 89% bija baltās rases pārstāvji, un 67% bija vīrieši; 36% un 43% bija attiecīgi B un C stadija pēc Binē (*Binet*) klasifikācijas. *CIRS* rādītāja mediāna bija 8,0 (robežas: no 0 līdz 28), un 58% pacientu *CrCl* bija <70 ml/min. 8% pacientu tika noteikta 17p delēcija, *TP53* mutācijas – 10% pacientu, 11q delēcija – 19%, bet nemutējis *IgVH* – 57%. Novērošanas ilguma mediāna primārās analīzes laikā bija 28 mēneši (robežas: no 0 līdz 36 mēnešiem).

Sākotnēji abās pētījuma grupās limfocītu skaita mediāna bija  $55 \times 10^9$  šūnas/l. 1. cikla 15. dienā skaita mediāna bija samazinājusies līdz  $1,03 \times 10^9$  šūnas/l (robežas: no 0,2 līdz  $43,4 \times 10^9$  šūnas/l) obinutuzumaba + hlorambucila grupā un  $1,27 \times 10^9$  šūnas/l (robežas: no 0,2 līdz  $83,7 \times 10^9$  šūnas/l) venetoklaxa + obinutuzumaba grupā.

Dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*PFS* – *Progression-free survival*) vērtēja pētnieki, izmantojot Starptautiskās Hroniskas limfoleikozes darba grupas (*IWCLL* – *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*) atjaunotās Nacionālā Vēža institūta sponsorētās darba grupas (*NCI-WG* – *National Cancer Institute-sponsored Working Group*) vadlīnijas (2008).

Primārajā analīzē iegūtie efektivitātes rezultāti (datubāzes slēgšanas brīdis: 2018. gada 17. augusts) 14% (30/216) pacientiem venetoklaxa + obinutuzumaba grupā bija *PFS* slimības progresēšanas vai nāves gadījums salīdzinājumā ar 36% (77/216) obinutuzumaba + hlorambucila grupā, kā novērtējuši

pētnieki (risika attiecība [HR]: 0,35 [95% ticamības intervāls [TI]: 0,23; 0,53];  $p < 0,0001$ , stratificēts *log-rank* tests). PFS mediāna netika sasniegta nevienā pētījuma grupā.

Dzīvildzi bez slimības progresēšanas novērtēja arī neatkarīgā vērtēšanas komiteja (IRC - *Independent Review Committee*), un tā atbilda pētnieka vērtētajai PFS.

Pētnieka vērtētais kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR – *overall response rate*) bija 85% [95% TI: 79,2; 89,2] un 71% [95% TI: 64,8; 77,2] attiecīgi venetoklaks + obinutuzumaba grupā un obinutuzumaba + hlorambucila grupā ( $p = 0,0007$ , Kokreina–Menteļa–Henšela tests). Pētnieka pilnīgas remisijas + pilnīgas remisijas ar nepilnīgu kaulu smadzeņu atveseļošanos (CR + CRi) vērtējums bija 50% un 23% attiecīgi venetoklaks + obinutuzumaba grupā un obinutuzumaba + hlorambucila grupā ( $p < 0,0001$ , Kokreina–Menteļa–Henšela tests).

Minimālā reziduālā slimība (MRD - *minimal residual disease*) ārstēšanas beigās tika vērtēta, izmantojot alēles specifisku oligonukleotīdu polimerāzes ķēdes reakciju (ASO-PCR - *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*) analīzi. MRD negativitāti definēja kā mazāk nekā vienu HLL šūnu uz  $10^4$  leukocītiem. MRD negativitātes rādītāji perifēriskajās asinīs bija 76% (95% TI: 69,2; 81,1) venetoklaks + obinutuzumaba grupā salīdzinājumā ar 35% (95% TI: 28,8; 42,0) obinutuzumaba + hlorambucila grupā ( $p < 0,0001$ ). Atbilstoši protokolam MRD kaulu smadzenēs bija jānovērtē tikai pacientiem, kam bija atbildes reakcija (CR/CRi un daļēja remisija (PR - *partial remission*)). MRD negativitātes rādītāji kaulu smadzenēs bija 57% (95% TI: 50,1; 63,6) venetoklaks + obinutuzumaba grupā un 17% (95% TI: 12,4; 22,8) obinutuzumaba + hlorambucila grupā ( $p < 0,0001$ ).

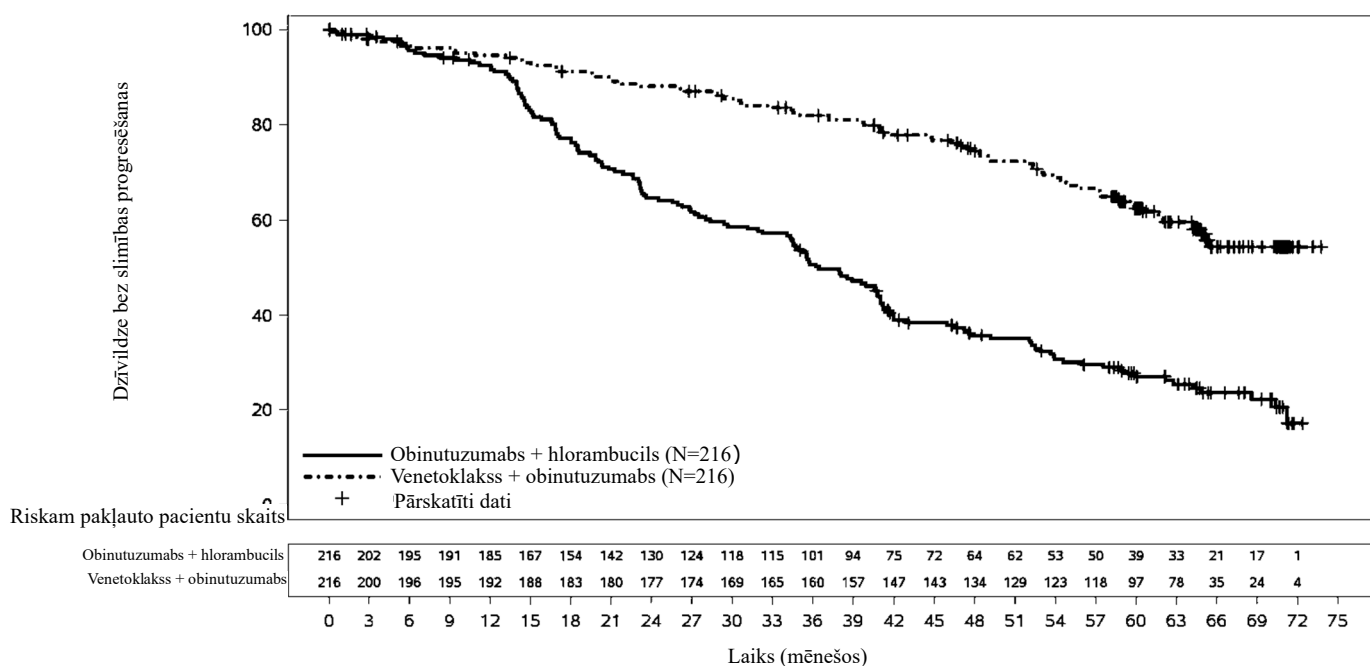
#### 65 mēnešus ilga novērošana

Efektivitāti novērtēja pēc novērošanas perioda, kura ilguma mediāna bija 65 mēneši (datubāzes slēgšanas datums – 2021. gada 8. novembris). Pētījuma CLL14 65 mēnešus ilgas novērošanas efektivitātes rezultāti norādīti 10. tabulā. Pētnieka vērtētās dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līkne ir redzama 1. attēlā.

10. tabula. Pētnieka vērtētie efektivitātes rezultāti pētījumā CLL14 (65 mēnešus ilga novērošana)

Mērķa kritērijs	Venetoklaks + obinutuzumabs N = 216	Obinutuzumabs + hlorambucils N = 216
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumu skaits (%)	80 (37)	150 (69)
Mediāna, mēneši (95% TI)	NS (64,8; NN)	36,4 (34,1; 41,0)
Riska attiecība, stratificētā (95% TI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Kopējā dzīvildze		
Gadījumu skaits (%)	40 (19)	57 (26)
Riska attiecība, stratificētā (95% TI)	0,72 (0,48; 1,09)	
TI = ticamības intervāls; NN = nav novērtējams; NS = nav sasniegts		

1. attēls. Pētnieka vērtētās dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līkne (ārstēt paredzēto pacientu populācijā) pētījumā CLL14 ar 65 mēnešu ilgu novērošanu



*PFS* uzlabošanos venetoklaksa + obinutuzumaba grupā, salīdzinot ar obinutuzumaba + hlorambucila grupu, novēroja visās vērtētajās pacientu apakšgrupās, ieskaitot augsta riska pacientus ar 17p delēciju un/vai *TP53* mutāciju un/vai nemutējušu *IgVH*.

*Venetoklakss kombinācijā ar rituksimabu HLL ārstēšanai pacientiem, kuri jau ir saņēmuši vismaz vienu terapiju - pētījums GO28667 (MURANO)*

Randomizētā (1:1), daudzcentru, atklātā 3. fāzes pētījumā tika vērtēta venetoklaksa + rituksimaba efektivitāte un drošums, salīdzinot ar bendamustīnu + rituksimabu, pacientiem ar iepriekš ārstētu HLL. Pacienti venetoklaksa + rituksimaba grupā pabeidza Venclxyto 5 nedēļu garo devu titrēšanas shēmu un tad saņēma 400 mg reizi dienā 24 mēnešus no rituksimaba 1. cikla 1. dienas, ja slimība neprogresēja un nebija nepieņemamas toksicitātes. Rituksimaba lietošana tika sākta pēc 5 nedēļas garās devas titrēšanas shēmas, lietojot 375 mg/m<sup>2</sup> 1. ciklā un 500 mg/m<sup>2</sup> 2.-6. ciklā. Katrs cikls bija 28 dienas garš. Bendamustīna + rituksimaba grupā randomizētie pacienti saņēma bendamustīnu 70 mg/m<sup>2</sup> katra cikla 1. un 2. dienā 6 ciklus un rituksimabu kā aprakstīts iepriekš.

Vecuma mediāna bija 65 gadi (robežas: no 22 līdz 85); 74% bija vīrieši un 97% bija baltās rases pārstāvji. Laika mediāna kopš diagnosticēšanas bija 6,7 gadi (robežas: no 0,3 līdz 29,5). Iepriekš lietoto pretvēža terapijas shēmu skaita mediāna bija 1 (robežas: no 1 līdz 5), un ietvēra alkilejošus līdzekļus (94%), anti-CD20 antivielas (77%), B šūnu receptoru signālceļa inhibitorus (2%) un iepriekš lietotus purīna analogus (81%, ieskaitot 55% fludarabīns + ciklofosfamīds + rituksimabs (FCR)). Sākotnēji 47% pacientu bija viens vai vairāki mezgli  $\geq 5$  cm un 68% pacientu absolūtais limfocītu skaits bija  $\geq 25 \times 10^9/l$ . 17p delēcija tika noteikta 27% pacientu, *TP53* mutācijas – 26%, 11q delēcija – 37%, bet nemutējis *IgVH* gēns – 68%. Novērošanas laika mediāna primārajai analīzei bija 23,8 mēneši (robežas: no 0,0 līdz 37,4 mēnešiem).

Dzīvildzi bez slimības progresēšanas vērtēja pētnieki, izmantojot *IWCLL* atjaunotās *NCI WG* vadlīnijas (2008).

Primārās analīzes laikā (datubāzes slēgšanas datums – 2017. gada 8. maijs) 16% (32/194) pacientu venetoklaksa + rituksimaba grupā bijis *PFS* gadījums, salīdzinot ar 58% (114/195) bendamustīna + rituksimaba grupā (RA: 0,17 [95% TI: 0,11; 0,25];  $p < 0,0001$ , stratificēts *log-rank* tests). *PFS* gadījumi ietvēra 21 slimības progresēšanas gadījumu un 11 nāves gadījumus venetoklaksa + rituksimaba grupā un 98 slimības progresēšanas un 16 nāves gadījumus bendamustīna + rituksimaba grupā. *PFS* mediāna

netika sasniegta venetoklaksa + rituksimaba grupā, un bendamustīna + rituksimaba grupā tā bija 17,0 mēneši (95% TI: 15,5; 21,6).

PFS 12 un 24 mēnešu rādītājs bija attiecīgi 93% (95% TI: 89,1; 96,4) un 85% (95% TI: 79,1; 90,6) venetoklaksa + rituksimaba grupā un 73% (95% TI: 65,9; 79,1) un 36% (95% TI: 28,5; 44,0) bendamustīna + rituksimaba grupā.

Primārās analīzes efektivitātes rezultātus vērtēja arī *IRC*, demonstrējot statistiski nozīmīgu 81% progresēšanas vai nāves riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar venetoklaksu + rituksimabu (RA: 0,19 [95% TI: 0,13; 0,28];  $p < 0,0001$ ).

Pētnieka vērtētais *ORR* ar venetoklaksu + rituksimabu ārstētajiem pacientiem bija 93% (95% TI: 88,8; 96,4), *CR* + *CRi* rādītājs bija 27%, mezglu daļējas remisijas (*nPR*) rādītājs bija 3%, un *PR* rādītājs bija 63%. Ar bendamustīnu + rituksimabu ārstētajiem pacientiem *ORR* bija 68% (95% TI: 60,6; 74,2), *CR* + *CRi* rādītājs bija 8%, *nPR* rādītājs bija 6%, un *PR* rādītājs bija 53%. Atbildes reakcijas ilguma (*DOR* - *duration of response*) mediāna novērošanas laikā, kura mediāna bija apmēram 23,8 mēneši, netika sasniegta. *IRC* vērtētais *ORR* ar venetoklaksu + rituksimabu ārstētajiem pacientiem bija 92% (95% TI: 87,6; 95,6), *CR* + *CRi* rādītājs bija 8%, *nPR* rādītājs bija 2%, un *PR* rādītājs bija 82%. Ar bendamustīnu + rituksimabu ārstētajiem pacientiem *IRC* vērtētais *ORR* bija 72% (95% TI: 65,5; 78,5), *CR* + *CRi* rādītājs bija 4%, *nPR* rādītājs bija 1%, un *PR* rādītājs bija 68%. Atšķirība starp *IRC* un pētnieku vērtēto *CR* īpatsvaru ir skaidrojama ar *DT* skenēšanā redzamās reziduālas adenopātijas interpretēšanu. Astoņpadsmit pacientiem venetoklaksa + rituksimaba grupā un 3 pacientiem bendamustīna + rituksimaba grupā bija negatīvi kaulu smadzeņu un limfmezglu (<2 cm) izmeklēšanas rezultāti.

*MRD* kombinētās ārstēšanas beigās tika vērtēta, izmantojot *ASO-PCR* un/vai plūsmas citometriju. *MRD* negativitāti definēja kā mazāk nekā vienu HLL šūnu uz  $10^4$  leikocītiem. *MRD* negativitātes rādītāji perifēriskajās asinīs bija 62% (95% TI: 55,2; 69,2) venetoklaksa + rituksimaba grupā, salīdzinot ar 13% (95% TI: 8,9; 18,9) bendamustīna + rituksimaba grupā. No tiem, kuriem tika iegūtas *MRD* analīzes perifēriskajās asinīs, 72% (121/167) venetoklaksa + rituksimaba grupā un 20% (26/128) bendamustīna + rituksimaba grupā tika atzīti par *MRD* negatīviem. *MRD* negativitātes rādītāji kaulu smadzenēs bija 16% (95% TI: 10,7; 21,3) venetoklaksa + rituksimaba grupā un 1% (95% TI: 0,1; 3,7) bendamustīna + rituksimaba grupā. No tiem, kuriem tika iegūtas *MRD* analīzes kaulu smadzenēs, 77% (30/39) venetoklaksa + rituksimaba grupā un 7% (2/30) bendamustīna + rituksimaba grupā tika atzīti par *MRD* negatīviem.

*OS* mediāna netika sasniegta nevienā ārstēšanas grupā. Nāves gadījumi tika konstatēti 8% (15/194) ar venetoklaksu + rituksimabu ārstēto pacientu un 14% (27/195) ar bendamustīnu + rituksimabu ārstēto pacientu (risks attiecība: 0,48 [95% TI: 0,25; 0,90]).

Līdz datubāzes slēgšanas datumam 12% (23/194) pacientu venetoklaksa + rituksimaba grupā un 43% (83/195) pacientu bendamustīna + rituksimaba grupā bija uzsākuši jaunu leikozes ārstēšanas terapiju vai nomiruši (stratificētā risks attiecība: 0,19 [95% TI: 0,12; 0,31]). Laika mediāna līdz jaunai leikozes ārstēšanas terapijai vai nāvei venetoklaksa + rituksimaba grupā netika sasniegta, bet bendamustīna + rituksimaba grupā tā bija 26,4 mēneši.

#### 59 mēnešu novērošana

Efektivitāti novērtēja pēc novērošanas perioda, kura ilguma mediāna bija 59 mēneši (datubāzes slēgšanas datums – 2020. gada 8. maijs). Pētījuma MURANO 59 mēnešu novērošanas efektivitātes rezultāti norādīti 11. tabulā.



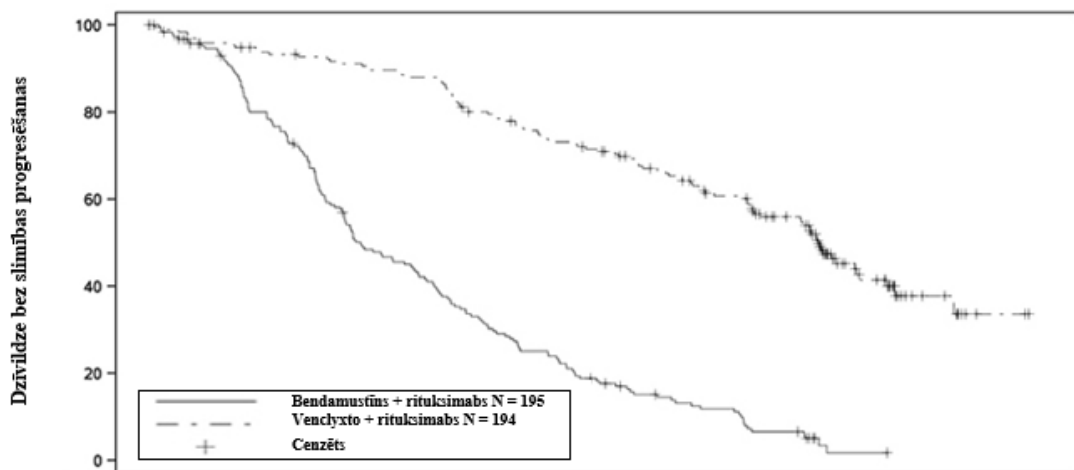
11. tabula. Pētnieka vērtētie efektivitātes rezultāti pētījumā MURANO (59 mēnešu novērošana)

Mērķa kritērijs	Venetoklakss + rituksimabs N = 194	Bendamustīns + rituksimabs N = 195
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumu skaits (%) <sup>a</sup>	101 (52)	167 (86)
Mediāna, mēneši (95% TI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Riska attiecība, stratificētā (95% TI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Kopējā dzīvildze		
Gadījumu skaits (%)	32 (16)	64 (33)
Riska attiecība (95% TI)	0,40 (0,26; 0,62)	
60 mēnešu rādītājs, % (95% TI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Laiks līdz nākamajai pretleikozes terapijai		
Gadījumu skaits (%) <sup>b</sup>	89 (46)	149 (76)
Mediāna, mēneši (95% TI)	58 (55,1; NN)	24 (20,7; 29,5)
Riska attiecība, stratificētā, % (95% TI)	0,26 (0,20; 0,35)	
MRD negativitāte <sup>c</sup>		
Perifēriskās asinis ārstēšanas beigās, n (%) <sup>d</sup>	83 (64)	NA <sup>f</sup>
3 gadu PFS rādītājs kopš ārstēšanas beigām, % (95% TI) <sup>e</sup>	61 (47,3; 75,2)	NA <sup>f</sup>
3 gadu OS rādītājs kopš ārstēšanas beigām, % (95% TI) <sup>e</sup>	95 (90,0; 100,0)	NA <sup>f</sup>
TI = ticamības intervāls; MRD = minimālā reziduālā slimība; NN = nav novērtējams; OS = kopējā dzīvildze; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; NA = nav attiecināms. <sup>a</sup> 87 un 14 gadījumi venetoklaksa + rituksimaba grupā skaidrojami ar slimības progresēšanu un nāvi, salīdzinot attiecīgi ar 148 un 19 gadījumiem bendamustīna + rituksimaba grupā. <sup>b</sup> 68 gadījumi un 21 gadījums venetoklaksa + rituksimaba grupā skaidrojami ar to, ka pacienti sāka jaunu pretleikēmijas terapiju, un nāvi, salīdzinot attiecīgi ar 123 un 26 gadījumiem bendamustīna + rituksimaba grupā. <sup>c</sup> Minimālā reziduālā slimība tika vērtēta, izmantojot alēles specifisku oligonukleotīdu polimerāzes ķēdes reakciju un/vai plūsmas citometriju. Negatīvā statusa robeža bija viena HLL šūna uz 10 <sup>4</sup> leukocītu. <sup>d</sup> Pacientiem, kuri ārstēšanos ar venetoklaksu pabeidza bez slimības progresēšanas (130 pacientu). <sup>e</sup> Pacientiem, kuri ārstēšanos ar venetoklaksu pabeidza bez slimības progresēšanas un bija MRD negatīvi (83 pacienti). <sup>f</sup> Nav ekvivalenta līdz ārstēšanas beigu vizītei bendamustīna + rituksimaba grupā.		

Kopā 130 pacientu venetoklaksa + rituksimaba grupā pabeidza 2 gadus ilgo ārstēšanu ar venetoklaksu bez slimības progresēšanas. Šiem pacientiem 3 gadu PFS rādītājs pēc ārstēšanas bija 51% (95% TI: 40,2; 61,9).

Pētnieka vērtētās PFS Kaplāna-Meijera līkne ir redzama 2. attēlā.

2. attēls. Pētnieka novērtētās dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līkne (ārstēt paredzēto pacientu populācijā) pētījumā MURANO (datubāzes slēgšanas datums – 2020. gada 8. maijs) ar 59 mēnešu novērošanu



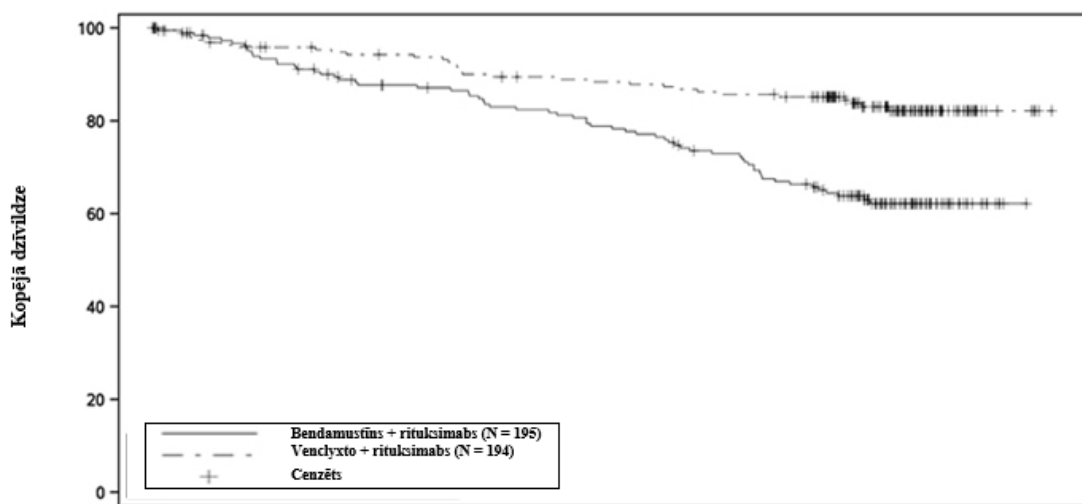
Pacientu, kam iespējams risks,

Bendamustīns + rituksimabs	195	178	165	143	128	103	84	79	65	55	44	39	31	24	21	18	11	10	2	1					
Venclixto + rituksimabs	194	190	185	179	176	174	170	167	161	150	142	136	132	123	116	104	99	87	57	33	15	10	3	2	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72

Laiks (mēnešos)

Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera līkne ir redzama 3. attēlā.

3. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera līkne (ārstēt paredzēto pacientu populācijā) pētījumā MURANO (datubāzes slēgšanas datums – 2020. gada 8. maijs) ar 59 mēnešu novērošanu



Pacientu, kam iespējams risks,

Bendamustīns + rituksimabs	195	181	175	167	162	155	152	150	147	141	140	138	134	131	124	121	115	110	102	73	49	24	9	1	
Venclixto + rituksimabs	194	190	185	183	182	179	178	176	173	168	166	165	164	163	161	160	159	156	139	107	70	34	9	7	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72

Laiks (mēnešos)

### Apakšgrupu analīzes rezultāti

Novērotā PFS uzlabošanās venetoklaxa + rituksimaba grupā, salīdzinot ar bendamustīna + rituksimaba grupu, bija konsekventi vērojama visās vērtētajās pacientu apakšgrupās, ieskaitot augsta riska pacientus ar 17p delēciju/TP53 mutāciju un/vai nemutējušu *IgVH* (4. attēls).

4. attēls. Pētnieka vērtētās dzīvildzes bez slimības progresēšanas vērtībamplicitūdu diagramma pētījuma MURANO apakšgrupām (datubāzes slēgšanas datums – 2020. gada 8. maijs) ar 59 mēnešu novērošanu

Apakšgrupas	Bendamustīns + rituksimabs (N = 195)		Venetoklakss + rituksimabs (N = 194)		Riska attiecība	95% Valda (Wald) TI	Venetoklakss + rituksimabs labāks	Bendamustīns + rituksimabs labāks
	Kopā n	n	Mediāna (mēneši)	N				
Visi pacienti	389	195	17,0	194	53,6	0,21	(0,16; 0,27)	
Hromosomas 17p delēcija (centrāli)								
Norma	250	123	21,6	127	55,1	0,19	(0,13; 0,27)	
Nav norma	92	46	14,6	46	47,9	0,27	(0,16; 0,45)	
p53 mutācija un/vai 17p delēcija (centrāli)								
Nav mutējis	201	95	22,9	106	56,6	0,18	(0,12; 0,26)	
Mutējis	147	75	14,2	72	45,3	0,26	(0,17; 0,38)	
Vecuma grupa 65 (gadi)								
<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)	
Vecuma grupa 75 (gadi)								
<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)	
Iepriekšējo shēmu skaits								
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)	
Masīva slimība (limfmezgli ar lielāko diametru)								
<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)	
Sākotnējais IgVH mutācijas statuss								
Mutējis	104	51	24,2	53	NN	0,14	(0,07; 0,26)	
Nav mutējis	246	123	15,7	123	52,2	0,19	(0,13; 0,26)	
Refraktāra slimība, salīdzinot ar recidīvu līdz pēdējai no iepriekšējām terapijām								
Refraktāra	59	29	13,6	30	31,9	0,34	(0,17; 0,66)	
Recidīvs	330	166	18,6	164	53,8	0,19	(0,14; 0,25)	

17p delēcijas statuss tika noteikts, balstoties uz centrālās laboratorijas testa rezultātiem. Nestratificēta riska attiecība ir norādīta uz X ass, logaritmiskajā skalā. NN = nav novērtējams.

#### Venetoklakss monoterapijā to pacientu ar HLL ārstēšanai, kuriem ir 17p delēcija vai TP53 mutācija – pētījums M13-982

Venetoklaksa lietošanas drošumu un efektivitāti 107 pacientiem, kuriem bija iepriekš ārstēta HLL ar 17p delēciju, vērtēja vienas grupas, atklātā, daudzcentru pētījumā (M13-982). Pacienti izmantoja 4 – 5 nedēļu devas titrēšanas shēmu, sākot ar 20 mg un palielinot līdz 50 mg, 100 mg, 200 mg, un beidzot līdz 400 mg vienu reizi dienā. Pacienti turpināja saņemt 400 mg venetoklaksa vienu reizi dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes novērošanai. Vecuma mediāna bija 67 gadi (robežas: no 37 līdz 85 gadiem); 65% bija vīrieši, un 97% bija baltās rases pārstāvji. Laika mediāna kopš diagnosticēšanas bija 6,8 gadi (robežas: no 0,1 līdz 32 gadiem; N=106). Iepriekš lietoto anti-HLL terapiju skaita mediāna bija 2 (robežas: no 1 līdz 10 zālēm); 49,5% iepriekš lietojuši nukleozīdu analogu, 38% iepriekš lietojuši rituksimabu un 94% iepriekš lietojuši alkilējošu līdzekli (ieskaitot 33%, kas iepriekš lietojuši bendamustīnu). Sākotnēji 53% pacientu bija viens vai vairāki mezgli  $\geq 5$  cm, un 51% absolūtais limfocītu skaits bija  $\geq 25 \times 10^9/l$ . No šiem pacientiem 37% (34/91) bija refraktāri pret fludarabīnu, 81% (30/37) bija nemutējis *IgVH* gēns, un 72% (60/83) bija *TP53* mutācija. Ārstēšanas ilguma mediāna vērtēšanas brīdī bija 12 mēneši (robežas: no 0 līdz 22 mēnešiem).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija *ORR* saskaņā ar *IRC* vērtējumu, izmantojot *IWCLL* 2008. gadā atjaunotās *NCI-WG* vadlīnijas. Efektivitātes rezultāti parādīti 12. tabulā. Efektivitātes dati norādīti par 107 pacientiem, datubāzes slēgšanas datums – 2015. gada 30. aprīlis. Papildu 51 pacients tika iekļauts drošuma datu paplašināšanas grupā. Pētnieka vērtētie efektivitātes rezultāti norādīti par 158 pacientiem, kuriem bija vēlāks datubāzes slēgšanas datums – 2016. gada 10. jūnijs. Ārstēšanas ilguma mediāna 158 pacientiem bija 17 mēneši (robežas no 0 līdz 34 mēnešiem).

12. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem, kuriem ir iepriekš ārstēta HLL ar 17p delēciju (pētījums M13-982)

Mērķa kritērijs	IRC vērtējums (N=107) <sup>a</sup>	Pētnieka vērtējums (N=158) <sup>b</sup>
Datubāzes slēgšanas datums	2015. gada 30. aprīlis	2016. gada 10. jūnijs
ORR, % (95% TI)	79 (70,5, 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, mēneši, mediāna (95% TI)	NS	27,2 (21,9; NS)
PFS, % (95% TI)		
12 mēnešu rādītājs	72 (61,8, 79,8)	77 (69,1; 82,6)
24 mēnešu rādītājs	NP	52 (43; 61)
PFS, mēneši, mediāna (95% TI)	NS	27,2 (21,9; NS)
TTR, mēneši, mediāna (robežas)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
<sup>a</sup> Vienam pacientam nebija 17p delēcijas.		
<sup>b</sup> Iekļauts vēl 51 pacients no drošuma datu paplašināšanas grupas.		
TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga remisija; CRi = pilnīga remisija ar nepilnīgu kaulu smadzeņu atveseļošanu; DOR = atbildes reakcijas ilgums; IRC = neatkarīga vērtēšanas komiteja; nPR = mezglu PR; NP = nav pieejams; NS = nav sasniegts; ORR = kopējais atbildes reakcijas rādītājs; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; PR = daļēja remisija; TTR = laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai		

Minimālā reziduālā slimība (MRD – *minimal residual disease*) tika vērtēta, izmantojot plūsmas citometriju, 93 no 158 pacientiem, kuri, lietojot venetoklaksu, sasniedza CR, CRi vai PR ar ierobežotu atlieku slimību. MRD negativitāti definēja kā rezultātu zem 0,0001 (<1 HLL šūna uz 10<sup>4</sup> leikocītiem paraugā). Divdesmit septiņiem procentiem (42/158) pacientu MRD rādītājs perifērajās asinīs bija negatīvs, ieskaitot 16 pacientus, kuriem MRD rādītājs bija negatīvs arī kaulu smadzenēs.

*Venetoklakss monoterapijā to pacientu ar HLL ārstēšanai, kuriem bijusi neveiksmīga ārstēšana ar B šūnu receptoru signālceļa inhibitoru – pētījums M14-032*

Venetoklaksa lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar HLL, kuri iepriekš ārstēti ar ibrutinību vai idelalisību, un šī terapija bijusi neveiksmīga, vērtēja atklātā, daudzcentru, nerandomizētā, 2. fāzes pētījumā (M14-032). Pacienti saņēma venetoklaksu ieteicamajā devas titrēšanas shēmā. Pacienti turpināja saņemt 400 mg venetoklaksa vienu reizi dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes novērošanai.

Datubāzes slēgšanas brīdī (2017. gada 26. jūlijā) bija iekļauti un ar venetoklaksu ārstēti 127 pacienti. No tiem 91 pacients iepriekš bija ārstēti ar ibrutinību (A grupa) un 36 bija ārstēti ar idelalisību (B grupa). Vecuma mediāna bija 66 gadi (robežas: no 28 līdz 85 gadiem), 70% bija vīrieši un 92% bija baltās rases pārstāvji. Laika mediāna kopš diagnosticēšanas bija 8,3 gadi (robežas: no 0,3 līdz 18,5 gadiem; N=96). Hromosomu aberācijas bija 11q delēcija (34%, 43/127), 17p delēcija (40%, 50/126), TP53 mutācija (38%, 26/68) un nemutējis IgVH (78%, 72/92). Sākotnēji 41% pacientu bija viens vai vairāki mezgli  $\geq 5$  cm un 31% absolūtais limfocītu skaits bija  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Iepriekš lietoto pretvēža terapiju skaita mediāna bija 4 (robežas: no 1 līdz 15) ar ibrutinību ārstētiem pacientiem un 3 (robežas: no 1 līdz 11) ar idelalisību ārstētiem pacientiem. Kopumā 65% pacientu iepriekš bija saņēmuši nukleozīdu analogu, 86% rituksimabu, 39% citu monoklonālu antivielu un 72% alkilējošu līdzekli (tai skaitā 41% – bendamustīnu). Vērtēšanas brīdī ārstēšanas ilguma mediāna ar venetoklaksu bija 14,3 mēneši (robežas: no 0,1 līdz 31,4 mēnešiem).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija *ORR* saskaņā ar *IWCLL* atjaunotajām *NCI-WG* vadlīnijām. Atbildes reakciju vērtēja pēc 8 nedēļām, 24 nedēļām un pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

13. tabula. Efektivitātes rezultāti pēc pētnieka novērtējuma pacientiem, kuriem bija bijusi neveiksmīga terapija ar B šūnu receptoru signālceļa inhibitoru (pētījums M14-032)

Mērķa kritērijs	A grupa (neveiksmīga ibrutiniba terapija) (N=91)	B grupa (neveiksmīga idelalisiba terapija) (N=36)	Kopā (N=127)
<i>ORR</i> , % (95% TI)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
<i>CR</i> + <i>CRi</i> , %	10	11	10
<i>nPR</i> , %	3	0	2
<i>PR</i> , %	52	56	53
<i>PFS</i> , % (95% TI)			
12 mēnešu rādītājs	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
24 mēnešu rādītājs	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
<i>PFS</i> , mēneši, mediāna (95% TI)	25 (19,2; NS)	NS (16,4; NS)	25 (19,6; NS)
<i>OS</i> , % (95% TI)			
12 mēnešu rādītājs	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
<i>TTR</i> , mēneši, mediāna (robežas)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
17p delēcija un/vai <i>TP53</i> mutācijas statuss			
<i>ORR</i> , % (95% TI)			
Jā	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Nē	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
TI = ticamības intervāls; <i>CR</i> = pilnīga remisija; <i>CRi</i> = pilnīga remisija ar nepilnīgu kaulu smadzeņu atjaunošanos; <i>nPR</i> = mezglu <i>PR</i> ; NS = nav sasniegts; <i>ORR</i> = Kopējais atbildes reakcijas rādītājs; <i>OS</i> = kopējā dzīvildze; <i>PFS</i> = dzīvildze bez slimības progresēšanas; <i>PR</i> = daļēja remisija; <i>TTR</i> = laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai			

Efektivitātes datus pēc tam vērtēja *IRC*, kas pierādīja kombinētu *ORR* 70% (A grupa: 70%; B grupa: 69%). Viens pacients (neveiksmīga ibrutiniba terapija) sasniedza *CRi*. *ORR* pacientiem ar 17p delēciju un/vai *TP53* mutāciju A grupā bija 72% (33/46) (95% TI: 56,5; 84,0) un B grupā 67% (8/22) (95% TI: 34,9; 90,1). Pacientiem bez 17p delēcijas un/vai *TP53* mutācijas *ORR* A grupā bija 69% (31/45) (95% TI: 53,4; 81,8) un B grupā 71% (17/24) (95% TI: 48,9; 87,4).

Aptuveni 14,3 mēnešus ilgos A grupas un aptuveni 14,7 mēnešus ilgos B grupas novērojumos netika sasniegta *OS* un *DOR* mediāna.

Divdesmit pieciem procentiem (32/127) pacientu perifērās asinīs nebija *MRD*; tai skaitā astoņiem pacientiem negatīvs *MRD* noteikšanas rezultāts bija arī kaulu smadzenēs.

#### *Akūta mieloleikoze*

Venetoklakss tika pētīts pieaugušiem pacientiem, kuru vecums bija  $\geq 75$  gadi vai kuriem bija citas slimības, kas izslēdza intensīvas indukcijas ķīmijterapijas izmantošanu, balstoties uz vismaz vienu no tālāk norādītajiem kritērijiem: sākotnējais Austrumu Kooperatīvās onkoloģijas grupas (*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group*) veiktspējas statuss 2–3, smaga sirds vai plaušu slimība, vidēji smagi aknu darbības traucējumi, kreatinīna klīrenss (*CrCl*) < 45 ml/min vai cita blakusslimība.

*Venetoklakss kombinācijā ar azacitidīnu pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu AML ārstēšanai — pētījums M15-656 (VIALE-A)*

VIALE-A bija randomizēts (2:1), dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts, 3. fāzes pētījums, kurā tika izvērtēts venetoklaksa kombinācijā ar azacitidīnu drošums un efektivitāte pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri nebija piemēroti intensīvai ķīmijterapijai.

Pacienti VIALE-A pētījumā pabeidza 3 dienu ikdienas titrēšanas shēmu līdz galīgajai 400 mg devai reizi dienā pirmajā 28 dienu ārstēšanas ciklā (skatīt 4.2. apakšpunktu), un iekšķīgi lietojama deva bija 400 mg venetoklaksa reizi dienā 1.–28. dienā turpmākajos ciklos. Azacitidīns devā 75 mg/m<sup>2</sup> tika lietots intravenozi vai subkutāni katra 28 dienu cikla 1.–7. dienā, sākot ar 1. cikla 1. dienu. Titrēšanas laikā pacienti saņēma ALS profilaksi un tika hospitalizēti, lai nodrošinātu kontroli. Kad kaulu smadzeņu novērtējumā tika apstiprināta remisija, kas definēta kā mazāk nekā 5% leukēmijas blastu ar 4. pakāpes citopēniju pēc 1. cikla ārstēšanas, venetoklaksa vai placebo lietošana tika pārtraukta uz laiku līdz 14 dienām vai līdz ANS  $\geq 500$ /mikrolitrā un trombocītu skaita  $\geq 50 \times 10^3$ /mikrolitrā sasniegšanai. Pacientiem, kuriem 1. cikla beigās bija rezidenta slimība, kaulu smadzeņu novērtējums tika veikts pēc 2. vai 3. cikla un atbilstoši klīniskajām indikācijām. Azacitidīna lietošana pēc pārtraukuma tika atsākta līdz ar venetoklaksa vai placebo lietošanas atsākšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Azacitidīna devas samazināšana klīniskajā pētījumā tika veikta, lai ārstētu hematoloģisko toksicitāti (skatīt azacitidīna zāļu aprakstu). Pacienti turpināja saņemt ārstēšanas ciklus līdz slimības progresēšanai vai brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte.

Kopumā pētījumā tika randomizēts 431 pacients: 286 pacienti venetoklaksa + azacitidīna grupā un 145 pacienti placebo + azacitidīna grupā. Sākotnējie demogrāfiskie dati un slimības raksturojums venetoklaksa + azacitidīna grupā un placebo + azacitidīna grupā bija līdzīgi. Kopumā mediānais vecums bija 76 gadi (robežas: no 49 līdz 91 gadam), 76% bija baltās rases pārstāvji, 60% bija vīrieši un sākotnējais ECOG veiktspējas statuss 55% pacientu bija 0 vai 1, 40% pacientu – 2, 5% pacientu – 3. 75% pacientu bija *de novo* AML un 25% – sekundārā AML. Sāpumstāvoklī 29% pacientu kaulu smadzeņu blastu skaits bija <30%, 22% pacientu kaulu smadzeņu blastu skaits bija  $\geq 30\%$  – <50% un 49% pacientu –  $\geq 50\%$ . Vidējs vai augsts citoģenētiskais risks pastāvēja attiecīgi 63% un 37% pacientu. Tika identificētas tālāk norādītās mutācijas: *TP53* mutācijas bija 21% pacientu (52/249), *IDH1* un/vai *IDH2* mutācija bija 24% pacientu (89/372), 9% pacientu (34/372) bija *IDH1*; 16% pacientu (58/372) bija *IDH2*, 16% pacientu (51/314) bija *FLT3* un 18% pacientu (44/249) bija *NPM1*.

Pētījuma primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (OS – *overall survival*), kas tika skaitīta no randomizācijas datuma līdz nāvei, kuru izraisījis jebkurš cēlonis, un saliktā CR rādītāja (pilnīga remisija + pilnīga remisija ar nepilnīgu asinsainas atjaunošanos [CR+CRi]).

Kopējā novērošanas ilguma mediāna analīzes laikā bija 20,5 mēneši (robežas: no < 0,1 līdz 30,7 mēnešiem).

Venetoklakss + azacitidīns uzrādīja nāves riska samazinājumu par 34%, salīdzinot ar placebo + azacitidīnu ( $p < 0,001$ ). Rezultāti ir parādīti 14. tabulā.

14. tabula. Efektivitātes rezultāti VIALE-A

Mērķa kritērijs	Venetoklakss + azacitidīns	Placebo + azacitidīns
Kopējā dzīvildze <sup>a</sup>	(N=286)	(N=145)
Gadījumu skaits, n (%)	161 (56)	109 (75)
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	14,7 (11,9, 18,7)	9,6 (7,4, 12,7)
Riska attiecība <sup>b</sup> (95% TI)	0.66 (0.52, 0.85)	
p vērtība <sup>b</sup>	<0.001	
CR+CRi biežums <sup>c</sup>	(N=147)	(N=79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(95% TI)	(57, 73)	(16, 36)
p vērtība <sup>d</sup>	<0,001	

TI = ticamības intervāls; CR = (pilnīga remisija) tika definēta kā absolūtais neitrofilo leukocītu skaits >1000/mikrolitrā, trombocīti >100 000/mikrolitrā, sarkano asins šūnu transfūzijas neatkarība un kaulu smadzenes ar <5% blastu. Cirkulējošo blastu un blastu ar Auera nūjiņām neesamība, ekstramedulārās slimības neesamība, CRi = pilnīga remisija ar nepilnīgu asinsaines atjaunošanos.

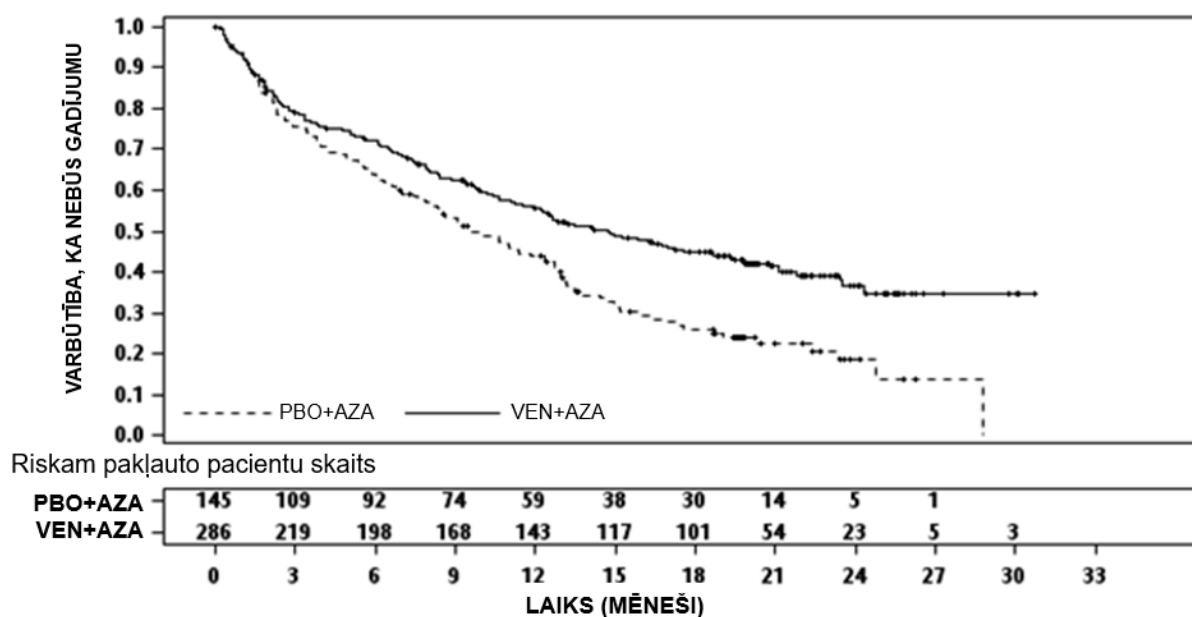
<sup>a</sup>Kaplāna-Meijera aprēķins otrajā starposma analizē (datu vākšanas termiņš – 2020. gada 4. janvāris).

<sup>b</sup>Riska attiecības novērtējums (venetoklakss + azacitidīns salīdzinājumā ar placebo + azacitidīnu) balstās uz Koksas proporcionālā riska modeli, kas stratificēts pēc citoģenētiskajiem rādītājiem (vidējs risks, augsts risks) un vecuma (18 līdz < 75, ≥ 75) atbilstoši piešķirtajam randomizācijas laikā; p vērtība balstās uz reģistra reitanga testa, kas stratificēts pēc tiem pašiem faktoriem.

<sup>c</sup>CR+CRi biežuma rādītāja pamatā ir plānotā starposma analīze pirmajiem 226 pacientiem, kuri randomizēti ar 6 mēnešu novērošanu pirmajā starposma analizē (datu vākšanas termiņš – 2018. gada 1. oktobris)

<sup>d</sup>p vērtību pamatā ir Kokreina–Menteļa–Henšela tests, un tās ir stratificētas pēc vecuma (18 līdz < 75, ≥ 75) un citoģenētiskā riska (vidēja riska, augsta riska) atbilstoši piešķirtajam randomizācijas laikā.

5. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera līkne VIALE-A



Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji ir parādīti 15. tabulā.

15. tabula. Papildu efektivitātes mērķa kritēriji VIALE-A

Mērķa kritērijs	Venetoklakss + azacitidīns N=286	Placebo + azacitidīns N=145
CR biežums n (%) (95% TI) p vērtība <sup>a</sup>	105 (37) (31, 43)	26 (18) (12, 25)
DOR <sup>b</sup> mēneši, mediāna (95% TI)	17,5 (15,3, -)	13,3 (8,5, 17,6)
CR+CRi biežums n (%) (95% TI) DOR <sup>b</sup> mēneši, mediāna (95% TI)	190 (66) (61, 72) 17,5 (13,6, -)	41(28) (21, 36) 13,4 (5,8, 15,5)
CR+CRi biežums līdz 2. cikla uzsākšanai, n (%) (95% TI) p vērtība <sup>a</sup>	124 (43) (38, 49)	11 (8) (4, 13)
Transfūzijas neatkarības radītājs, trombocīti n (%) (95% TI) p vērtība <sup>a</sup>	196 (69) (63, 74)	72 (50) (41, 58)
Transfūzijas neatkarības radītājs, sarkanās asins šūnas n (%) (95% TI) p vērtība <sup>a</sup>	171(60) (54, 66)	51 (35) (27, 44)
CR+CRi MRD atbildes reakcijas biežums <sup>d</sup> n (%) (95% TI) p vērtība <sup>a</sup>	67 (23) (19, 29)	11 (8) (4, 13)
Dzīvildze bez slimības gadījumiem Gadījumu skaits, n (%) EFS <sup>e</sup> , mēneši, mediāna (95% TI) Riska attiecība (95% TI) <sup>c</sup> p vērtība <sup>c</sup>	191 (67) 9,8 (8,4, 11,8) 0,63 (0,50, 0,80)	122 (84) 7,0 (5,6, 9,5)
<p>TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga remisija; CRi = pilnīga remisija ar nepilnīgu asinsainas atjaunošanos; DOR = atbildes reakcijas ilgums; EFS = dzīvildze bez slimības gadījumiem; MRD = minimālā izmērāmā reziduālā slimība; n = atbildes reakciju vai gadījumu skaits; - = nav sasniegts.</p> <p>CR = (pilnīga remisija) tika definēta kā absolūtais neitrofilo leukocītu skaits &gt;1000/mikrolitrā, trombocīti &gt;100 000/mikrolitrā, sarkano asins šūnu transfūzijas neatkarība un kaulu smadzenes ar &lt;5% blastu. Cirkulējošo blastu un blastu ar Auera nūjiņām neesamība, ekstramedulārās slimības neesamība.</p> <p>Transfūzijas neatkarība tika definēta kā vismaz 56 secīgu dienu periods (≥56 dienas) bez transfūzijas pēc pirmās pētījuma zāļu devas un pēdējās pētījuma zāļu devas lietošanas laikā vai pirms tās + 30 dienas vai pirms recidīva vai slimības progresijas, vai pirms terapijas uzsākšanas pēc ārstēšanas atkarībā no tā, kas iestājas ātrāk.</p>		



<sup>a</sup>p vērtību pamatā ir Kokreina–Menteļa–Henšela tests, un tās ir stratificētas pēc vecuma (18 līdz < 75, ≥ 75) un citoģenētiskā riska (vidēja riska, augsta riska) atbilstoši piešķirtajam randomizācijas laikā.

<sup>b</sup>DOR (atbildes reakcijas ilgums) tika definēts kā laiks no pirmās CR atbildes reakcijas CR DOR, no pirmās CR vai CRi atbildes reakcijas CR+CRi DOR, līdz pirmajam apstiprinātā morfoloģiskā recidīva datumam, apstiprinātajai slimības progresēšanai vai nāvei, ko izraisījusi slimības progresēšana atkarībā no tā, kas iestājas ātrāk. DOR mediānas pamatā ir Kaplāna-Meijera aprēķins.

<sup>c</sup>Riska attiecības novērtējums (venetoklakss + azacitidīns salīdzinājumā ar placebo + azacitidīnu) balstās uz Koksā proporcionālā riska modeli, kas stratificēts pēc vecuma (18 līdz < 75, ≥ 75) un citoģenētiskajiem rādītājiem (vidējs risks, augsts risks) un atbilstoši piešķirtajam randomizācijas laikā; p vērtība balstās uz reģistra reitinga testa, kas stratificēts pēc tiem pašiem faktoriem.

<sup>d</sup>CR+CRi MRD atbildes reakcijas rādītājs ir definēts kā to pacientu procentuālā daļa, kuri ir sasnieguši CR vai CRi un ir uzrādījuši <10<sup>-3</sup> blastu MDR atbildes reakciju kaulu smadzenēs, kā noteikts standartizētā, centralizētā daudzkrāsainas plūsmas citometrijas analizē.

<sup>e</sup>Kaplāna-Meijera aprēķins.

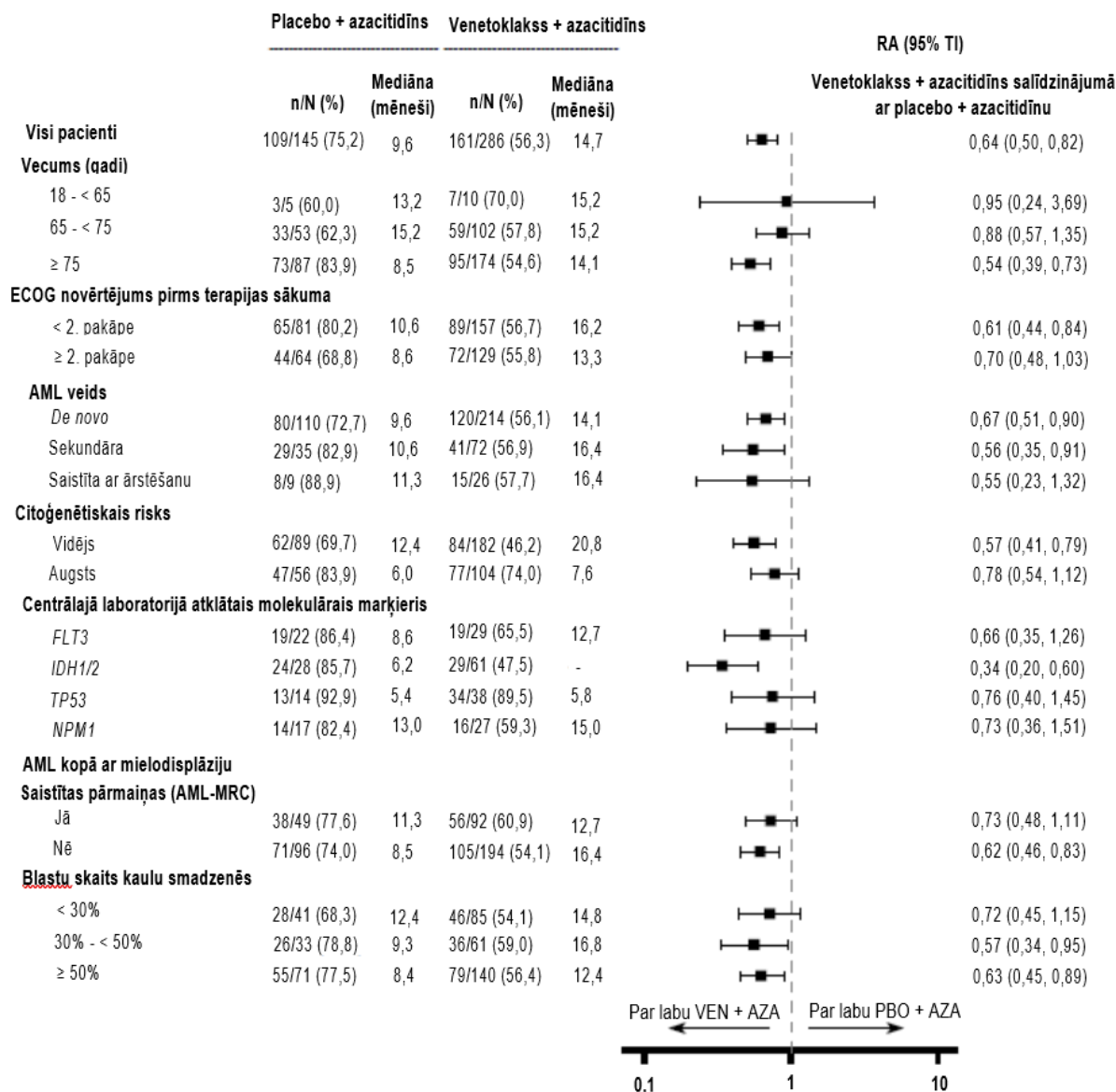
No pacientiem ar *FLT3* mutāciju CR+CRi biežums bija 72% (21/29; [95% TI: 53, 87]) un 36% (8/22; [95% TI: 17, 59]) attiecīgi venetoklaksa + azacitidīna un placebo + azacitidīna grupās (p=0,021).

No pacientiem ar *IDH1/IDH2* mutācijām CR+CRi biežums bija 75% (46/61; [95% TI: 63, 86]) un 11% (3/28; [95% TI: 2, 28]) attiecīgi venetoklaksa + azacitidīna un placebo + azacitidīna grupās (p<0,001).

No pacientiem, kuri sākumstāvoklī bija atkarīgi no sarkano asins šūnu transfūzijām un kuri tika ārstēti ar venetoklaksu + azacitidīnu, 49% (71/144) parādījās transfūzijas neatkarība. No pacientiem, kuri sākumstāvoklī bija atkarīgi no trombocītu transfūzijām un kuri tika ārstēti ar venetoklaksu + azacitidīnu, 50% (34/68) kļuva transfūzijas neatkarīgi.

Laika mediāna līdz pirmajai CR vai CRi atbildes reakcijai bija 1,3 mēneši (robežas: no 0,6 līdz 9,9 mēnešiem), ārstējot ar venetoklaksu + azacitidīnu. Laika mediāna līdz labākajai CR vai CRi atbildes reakcijai bija 2,3 mēneši (robežas: no 0,6 līdz 24,5 mēnešiem).

6. attēls. Kopējās dzīvildzes vērtību amplitūdu diagramma pēc apakšgrupām VIALE-A



- = nav sasniegts.

Iepriekš noteiktajai sekundārā mērķa kritērija OS *IDH1/2* mutācijas apakšgrupā  $p < 0,0001$  (nestratificēts reģistra reitinga tests).

Nestratificēta riska attiecība (HR) ir norādīta uz X ass logaritmiskajā skalā.

### Venetoklakss kombinācijā ar azacitidīnu vai decitabīnu pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu AML ārstēšanai – M14-358

Pētījums M14-358 bija nerandomizēts, 1./2. fāzes klīniskais pētījums, kurā tika pētīta venetoklaksa kombinācija ar azacitidīnu ( $n=84$ ) vai decitabīnu ( $n=31$ ) pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri nebija piemēroti intensīvai ķīmijterapijai. Pacienti saņēma venetoklaksu atbilstoši ikdienas titrēšanai līdz galīgajai 400 mg devai reizi dienā. Azacitidīna lietošana pētījumā M14-358 bija līdzīga

lietošanai randomizētajā pētījumā VIALE-A. Decitabīns devā 20 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma tika lietots intravenozi katra 28 dienu cikla 1.–5. dienā, sākot ar 1. cikla 1. dienu.

Novērošanas ilguma mediāna bija 40,4 mēneši (robežas: no 0,7 līdz 42,7 mēnešiem), ārstējot ar venetoklaksu + decitabīnu.

Ar venetoklaksu + decitabīnu ārstēto pacientu vecuma mediāna bija 72 gadi (robežas: no 65 līdz 86 gadiem), 87% bija baltās rases, 48% bija vīrieši un 87% bija ECOG rezultāts 0 vai 1. CR+CRi biežums bija 74% (95% TI: 55; 88), lietojot kombinācijā ar decitabīnu.

#### Gados vecāki pacienti

No 194 iepriekš ārstētajiem HLL slimniekiem, kuri saņēma venetoklaksu kombinācijā ar rituksimabu, 50% bija 65 gadus veci un vecāki.

No 107 pacientiem, kuriem pētījumā M13-982 tika vērtēta zāļu efektivitāte, 57% bija vismaz 65 gadus veci.

No 127 pacientiem, kuriem pētījumā M14-032 tika vērtēta zāļu efektivitāte, 58% bija vismaz 65 gadus veci.

No 352 pacientiem, kuriem trijos atklātos monoterapijas pētījumos tika vērtēta zāļu efektivitāte, 57% bija vismaz 65 gadus veci.

No 283 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri tika ārstēti klīniskajā pētījumā VIALE-A (venetoklaksu + azacitidīna grupa), 96% bija ≥ 65 gadus veci un 60% bija ≥ 75 gadus veci.

No 31 pacienta, kurš klīniskajā pētījumā M14-358 tika ārstēts ar venetoklaksu kombinācijā ar decitabīnu, 100% bija ≥ 65 gadus veci un 26% bija ≥ 75 gadus veci.

Klīniski nozīmīgas drošuma vai efektivitātes atšķirības salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem netika novērotas pētījumos par kombinācijām un monoterapijas pētījumos.

#### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Venclyxto visās pediatriskās populācijas apakšgrupās HLL indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Venclyxto vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās AML indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Pēc vairākkārtējas iekšķīgas lietošanas maksimālā venetoklaksu koncentrācija plazmā tika sasniegta 5-8 stundas pēc devas lietošanas. Venetoklaksu līdzsvara stāvokļa AUC 150-800 mg devu robežās palielinājās proporcionāli. Pēc liesas maltītes venetoklaksu vidējā ( $\pm$  standarta novirze) līdzsvara stāvokļa  $C_{max}$  bija  $2,1 \pm 1,1$  mcg/ml un  $AUC_{24}$  bija  $32,8 \pm 16,9$  mcg •h/ml, lietojot 400 mg vienu reizi dienā.

## Uztura ietekme

Liesa maltīte palielināja venetoklaksa iedarbību aptuveni 3,4 reizes, un trekna maltīte palielināja venetoklaksa iedarbību 5,1 – 5,3 reizes, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Venetoklaksu ieteicams lietot ēšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Izkliede

Venetoklakss izteikti saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, nesaistītā frakcija plazmā ir <0,01, ja koncentrācija ir robežās no 1 līdz 30 mikromolāriem (0,87-26 mcg/ml). Vidējā asins un plazmas attiecība bija 0,57. Venetoklaksa šķietamā izklijes tilpuma populācijas rādītājs ( $V_{dss}/F$ ) pacientiem bija robežās no 256 līdz 321 l.

## Biotransformācija

*In vitro* pētījumi liecina, ka venetoklaksu pārsvarā metabolizē citohroms P450 CYP3A4. Galvenais metabolīts plazmā ir M27, tā inhibējošā iedarbība pret BCL-2 *in vitro* ir vismaz 58 reizes vājāka nekā venetoklaksam.

## *In vitro* mijiedarbības pētījumi

### *Lietošana vienlaicīgi ar CYP un UGT substrātiem*

*In vitro* pētījumi liecina, ka venetoklakss klīniski nozīmīgā koncentrācijā nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 inhibitors vai induktors. Venetoklakss *in vitro* ir vājš CYP2C8, CYP2C9 un UGT1A1 inhibitors, bet izteiktās saistības dēļ ar plazmas olbaltumvielām nav paredzams, ka tas izraisīs klīniski nozīmīgu inhibīciju. Venetoklakss nav UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 un UGT2B7 inhibitors.

### *Lietošana vienlaicīgi ar transportvielu substrātiem/inhibitoriem*

Venetoklakss *in vitro* ir P-gp un BCRP substrāts, kā arī P-gp un BCRP inhibitors un vājš OATP1B1 inhibitors (skatīt 4.5. apakšpunktu). Nav paredzams, ka venetoklakss klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibēs OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 vai MATE2K.

## Eliminācija

Venetoklaksa terminālās fāzes eliminācijas pusperioda populācijas rādītājs bija aptuveni 26 stundas. Venetoklakss uzkrāšanās ir neliela, akumulācijas koeficients ir 1,30-1,44. Pēc vienas 200 mg ar [<sup>14</sup>C]- radioaktīvi venetoklaksa iezīmētas devas iekšējīgas lietošanas veselām pētāmām personām 9 dienu laikā >99,9% devas izdalījās izkārnījumos un <0,1% devas izdalījās urīnā. Neizmainīts venetoklakss bija 20,8% no ievadītās radioaktīvās devas, kas izdalījās izkārnījumos. Venetoklaksa farmakokinētika laika gaitā nemainās.

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā bija iekļauta 321 pētāmā persona ar viegliem nieru darbības traucējumiem ( $CrCl \geq 60$  un  $< 90$  ml/min), 219 pētāmās personas ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $CrCl \geq 30$  un  $< 60$  ml/min), 5 pētāmās personas ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $CrCl \geq 15$  un  $< 30$  ml/min) un 224 pētāmās personas ar normālu nieru darbību ( $CrCl \geq 90$  ml/min), venetoklaksa iedarbība pētāmām personām ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir līdzīga iedarbībai pētāmām personām ar normālu nieru darbību. Venetoklaksa farmakokinētika netika pētīta pētāmām personām ar  $CrCl < 15$  ml/min un pacientiem, kuriem veic dialīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā bija iekļautas 74 pētāmās personas ar viegliem aknu darbības traucējumiem, 7 pētāmās personas ar vidēji smagiem aknu darbības

traucējumiem un 442 pētāmās personas ar normālu aknu darbību, venetoklaksa iedarbība pētāmām personām ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un pētāmām personām ar normālu aknu darbību ir līdzīga. Viegli aknu darbības traucējumi tika definēti kā normāls kopējais bilirubīns un aspartāta transamināzes (AST) > normas augšējā robeža (NAR) vai kopējais bilirubīns >1,0 – 1,5 reizes pārsniedz NAR, vidēji smagi aknu darbības traucējumi – kopējais bilirubīns >1,5 – 3,0 reizes pārsniedz NAR, smagi aknu darbības traucējumi – kopējais bilirubīns >3,0 NAR.

Ar aknu darbības traucējumiem saistītā pētījumā, venetoklaksa  $C_{max}$  un AUC pēc vienas 50 mg venetoklaksa devas lietošanas pētāmām personām ar viegliem (*Child-Pugh A*; n=6) vai vidēji smagiem (*Child-Pugh B*; N=6) aknu darbības traucējumiem bija līdzīgi kā pētāmām personām ar normālu aknu darbību. Pētāmām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C*; n=5) vidējais venetoklaksa  $C_{max}$  bija līdzīgs kā pētāmām personām ar normālu aknu darbību, taču venetoklaksa  $AUC_{inf}$  vidēji bija 2,7 reizes augstāks (robežas: bez izmaiņām līdz 5 reizes augstāks) nekā venetoklaksa  $AUC_{inf}$  pētāmām personām ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Vecuma, dzimuma, ķermeņa masas un rases ietekme

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums, dzimums un ķermeņa masa neietekmē venetoklaksa klīrensu. Iedarbība ir par 67% lielāka aziātu rases pētāmajām personām, salīdzinot ar citu rasu pētāmajām personām. Šī atšķirība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Venetoklaksa pētījumos ar dzīvniekiem novērotā toksicitāte bija no devas atkarīga limfocītu skaita un eritrocītu šūnu masas samazināšanās. Abu veidu iedarbība izzuda pēc venetoklaksa lietošanas pārtraukšanas, limfocītu skaitam atjaunojoties 18 nedēļas pēc terapijas. Samazinājās gan B, gan T šūnu skaits, taču visvairāk samazinājās B šūnu skaits.

Venetoklakss izraisīja arī atsevišķu šūnu nekrozi dažādos audos, tai skaitā žultspūslī un aizkuņģa dziedzera eksokrīnā daļā, bez jebkādiem audu integritātes traucējumiem vai orgānu darbības traucējumu pazīmēm. Šīs atrades apmēra ziņā bija minimālas vai viegli izteiktas.

Pēc aptuveni 3 mēnešu lietošanas katru dienu suņiem venetoklakss izraisīja progresējošu kažoka krāsas nomaiņu uz baltu, jo apmatojumā izzuda melanīns.

#### Kancerogenitāte/genotoksicitāte

Venetoklakss un galvenais metabolīts cilvēkam M27 nebija kancerogēns 6 mēnešus ilgā transgēniskā (Tg.rasH2) peles kancerogenitātes pētījumā, iekšķīgi saņemot līdz 400 mg/kg/dienā venetoklaksa un viena devas līmeņa 250 mg/kg/dienā M27. Iedarbības robežas (AUC) attiecībā uz klīnisko AUC, ja deva bija 400 mg/dienā, bija apmēram 2 reizes lielāka, saņemot venetoklaksu, un 5,8 reizes lielāka, saņemot M27.

Venetoklakss nebija genotoksisks baktēriju mutagenitātes testā, *in vitro* hromosomu aberācijas testā un *in vivo* peļu mikrokodoliņu testā. M27 metabolīts nebija genotoksisks baktēriju mutagenitātes un hromosomu aberācijas testos.

#### Reproduktīvā toksicitāte

Fertilitātes un agrīnās embriotiskās attīstības pētījumos ar peļu tēviņiem un mātītēm ietekmi uz auglību nenovēroja. Vispārējās toksicitātes pētījumos ar suņiem tika novērota toksiska ietekme uz sēkliniekiem (dzimumšūnu bojāeja), ja iedarbības intensitāte (vērtējot pēc AUC) bija 0,5–18 reizes lielāka par to, kas novērota cilvēka organismā, lietojot 400 mg devu. Šīs atrades atgriezeniskums nav pierādīts.

Embrija un augļa attīstības pētījumos ar pelēm venetoklaksa lietošana bija saistīta ar lielāku pēcimplantācijas bojāeju un augļa ķermeņa masas samazināšanos, ja tā iedarbība (vērtējot pēc AUC) bija 1,1 reizi lielāka par to, kas novērota cilvēka organismā, lietojot 400 mg devu. Galvenais metabolīts cilvēkam M27 bija saistīts ar pēcimplantācijas bojāeju un resorbciju, ja tā iedarbība (vērtējot pēc M27-AUC) bija apmēram 9 reizes lielāka par to, kas novērota cilvēka organismā, lietojot venetoklaksa 400 mg devu. Trušiem venetoklaks bija toksisks mātītēm, bet ne auglim, ja venetoklaksa iedarbība, vērtējot pēc AUC, bija 0,1 reizi lielāka par to, kas novērota cilvēka organismā, lietojot 400 mg devu.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Venclxyto 10 mg apvalkotās tabletes

##### Tabletes kodols

Kopovidons (K 28)  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)  
Polisorbāts 80 (E433)  
Nātrija stearilfumarāts  
Bezūdens kalcija hidrogēnofsfāts (E341 (ii))

##### Apvalks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Polivinilspirts (E1203)  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols 3350 (E1521)  
Talks (E553b)

#### Venclxyto 50 mg apvalkotās tabletes

##### Tabletes kodols

Kopovidons (K 28)  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)  
Polisorbāts 80 (E433)  
Nātrija stearilfumarāts  
Bezūdens kalcija hidrogēnofsfāts (E341 (ii))

##### Apvalks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Melnais dzelzs oksīds (E172)  
Polivinilspirts (E1203)  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols 3350 (E1521)  
Talks (E553b)

#### Venclxyto 100 mg apvalkotās tabletes

##### Tabletes kodols

Kopovidons (K 28)  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)  
Polisorbāts 80 (E433)  
Nātrija stearilfumarāts  
Bezūdens kalcija hidrogēnofsfāts (E341 (ii))

### Apvalks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Polivinilspirts (E1203)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3350 (E1521)

Talks (E553b)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Venclyxto 10 mg apvalkotās tabletes

2 gadi.

Venclyxto 50 mg apvalkotās tabletes

2 gadi.

Venclyxto 100 mg apvalkotās tabletes

3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Venclyxto tabletes ir pieejamas PVH/PE/PHTFE alumīnija folijas blisteros ar 1, 2 vai 4 apvalkotajām tabletēm.

Venclyxto 10 mg tabletes

Apvalkotās tabletes pieejamas kastītēs pa 10 vai 14 tabletēm (blisteros pa 2 tabletēm).

Venclyxto 50 mg tabletes

Apvalkotās tabletes pieejamas kastītēs pa 5 vai 7 tabletēm (blisteros pa 1 tabletei).

Venclyxto 100 mg tabletes

Apvalkotās tabletes pieejamas kastītēs pa 7 (blisteros pa 1 tabletei) vai 14 tabletēm (blisteros pa 2 tabletēm) vai vairāku kastīšu iepakojumos ar 112 tabletēm (4 x 28 tabletes (blisteros pa 4 tabletēm)).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016. gada 5. decembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 6. septembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### • Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) pirms Venclxyto lietošanas katrā dalībvalstī jāsapņo izglītojošās programmas saturs un formāts ar nacionālo kompetento iestādi, arī komunikācijas metode, izplatīšanas veidi un visi pārējie programmas aspekti.

Izglītojošās programmas nolūks ir:

- informēt hematologus par atjauninātajā Venclxyto ZA norādīto ALS risku, nepieciešamību precīzi ievērot devas titrēšanas shēmu un ietvertajiem ALS riska mazināšanas pasākumiem;
- informēt hematologus par nepieciešamību katram pacientam izsniegt pacienta kartīti ar norādītiem ALS simptomiem, lai mudinātu pacientus nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja ir radušies ALS simptomi, kā arī iepazīstinātu pacientus ar norādījumiem par nepieciešamo rīcību, lai izvairītos no ALS rašanās.

RAĪ nodrošinās, ka visās dalībvalstīs, kuru tirgū paredzams izplatīt Venclyxto, visiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS), kuri parakstīs un izsniegs Venclyxto, kā arī visiem pacientiem, kuri to lietos, vai viņu aprūpētājiem būs pieejama izglītojošu materiālu pakete:

- ārstiem paredzēts izglītojošs materiāls;
- pacientiem paredzēta informācijas materiālu pakete.

**Ārstiem paredzētais izglītojošais materiāls:**

- zāļu apraksts;
  - pacienta kartīte.
- **Pacienta kartīte:**
    - venetoklaksu parakstījušā ārsta un pacienta kontaktinformācija;
    - instrukcija pacientiem par ALS riska mazināšanu;
    - ALS simptomu saraksts, lai mudinātu pacientus rīkoties, tostarp nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja ir radušies ALS simptomi;
    - norādījums, ka pacientam jānēsā līdz pacienta kartīte visu laiku, kas jāparāda viņa aprūpē iesaistītajiem VAS (piemēram, ārstiem, kuri sniedz neatliekamo palīdzību, utt.);
    - pacientu ārstējošajam ārstam paredzēta informācija, ka venetoklaksa terapija ir saistīta ar ALS risku.

**Pacientam paredzētā informācijas materiālu pakete:**

- lietošanas instrukcija.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE (5 dienu iepakojums)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Venclyxto 10 mg apvalkotās tabletes  
*venetoclaxum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg venetoklaksa.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

10 apvalkoto tablešu

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietojiet savu devu **no rīta** ēšanas laikā, uzdzerot ūdeni. Dienā izdzeriet 1,5 – 2 litrus ūdens. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Ir svarīgi ievērot visus norādījumus par zāļu lietošanu atbilstošajā lietošanas instrukcijas punktā.

Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

#### 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

**11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1138/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

venclyxto 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE (7 dienu iepakojums)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Venclyxto 10 mg apvalkotās tabletes  
*venetoclaxum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg venetoklaksa.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 apvalkoto tablešu

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietojiet savu devu **no rīta** ēšanas laikā, uzdzerot ūdeni. Dienā izdzeriet 1,5 – 2 litrus ūdens. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Ir svarīgi ievērot visus norādījumus par zāļu lietošanu atbilstošajā lietošanas instrukcijas punktā.

Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

#### 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS



**11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1138/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

venclyxto 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN \_\_\_\_\_

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Venclyxto 10 mg tabletes  
*venetoclaxum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AbbVie (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE (5 dienu iepakojums)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Venclyxto 50 mg apvalkotās tabletes  
*venetoclaxum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg venetoklaksa.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

5 apvalkotās tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietojiet savu devu **no rīta** ēšanas laikā, uzdzerot ūdeni. Dienā izdzeriet 1,5 – 2 litrus ūdens.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Ir svarīgi ievērot visus norādījumus par zāļu lietošanu atbilstošajā lietošanas instrukcijas punktā.

Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1138/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

venclxyto 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE (7 dienu iepakojums)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Venclyxto 50 mg apvalkotās tabletes  
*venetoclaxum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg venetoklaksa.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

7 apvalkotās tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietojiet savu devu **no rīta** ēšanas laikā, uzdzerot ūdeni. Dienā izdzeriet 1,5 – 2 litrus ūdens. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Ir svarīgi ievērot visus norādījumus par zāļu lietošanu atbilstošajā lietošanas instrukcijas punktā.

Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

#### 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1138/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

venclyxto 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN \_\_\_\_\_

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Venclyxto 50 mg tabletes  
*venetoclaxum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AbbVie (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE (7 dienu iepakojums)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Venclyxto 100 mg apvalkotās tabletes  
*venetoclaxum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg venetoklaksa.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

7 apvalkotās tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietojiet savu devu **no rīta** ēšanas laikā, uzdzerot ūdeni. Dienā izdzeriet 1,5 – 2 litrus ūdens.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Ir svarīgi ievērot visus norādījumus par zāļu lietošanu atbilstošajā lietošanas instrukcijas punktā.

Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

#### 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS



**11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1138/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

venclyxto 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Venclyxto 100 mg tabletes  
*venetoclaxum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AbbVie (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE (7 dienu iepakojums)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Venclyxto 100 mg apvalkotās tabletes  
*venetoclaxum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg venetoklaksa.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 apvalkoto tablešu

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietojiet savu devu **no rīta** ēšanas laikā, uzdzerot ūdeni. Dienā izdzeriet 1,5 – 2 litrus ūdens.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Ir svarīgi ievērot visus norādījumus par zāļu lietošanu atbilstošajā lietošanas instrukcijas punktā.

Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1138/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

venclxyto 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA IEPAKOJUMS – Vairāku kastīšu iepakojums – (ar *blue box*)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Venclyxto 100 mg apvalkotās tabletes  
*venetoclaxum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg venetoklaksa.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 apvalkoto tablešu (4 x 28 apvalkotās tabletes)

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Ir svarīgi ievērot visus norādījumus par zāļu lietošanu atbilstošajā lietošanas instrukcijas punktā.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1138/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Venclyxto 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA IEPAKOJUMS – Vairāku kastīšu iepakojums – (bez *Blue box*)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Venclyxto 100 mg apvalkotās tabletes  
*venetoclaxum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg venetoklaksa.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 apvalkotās tabletes  
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Lietojiet savu devu katru dienu vienā un tai pašā laikā kopā ar maltīti, uzdzerot ūdeni.  
Ir svarīgi ievērot visus norādījumus par zāļu lietošanu atbilstošajā lietošanas instrukcijas punktā.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1138/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

venclyxto 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Venclyxto 10 mg apvalkotās tabletes  
Venclyxto 50 mg apvalkotās tabletes  
Venclyxto 100 mg apvalkotās tabletes  
*venetoclaxum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Venclyxto un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Venclyxto lietošanas
3. Kā lietot Venclyxto
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Venclyxto
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Venclyxto un kādam nolūkam to lieto**

#### **Kas ir Venclyxto**

Venclyxto ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu venetoklaksu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par “BCL-2 inhibitoriem”.

#### **Kādam nolūkam Venclyxto lieto**

Venclyxto lieto, lai ārstētu pacientus, kuriem ir:

- hroniska limfocitāro leikēmiju (HLL). Venclyxto Jūsu ārstēšanai var lietot kombinācijā ar citām zālēm vai monoterapijā;
- akūta mielocitāro leikēmiju (AML). Venclyxto tiks lietots kombinācijā ar citām zālēm.

HLL ir vēža veids, kas ietekmē baltās asins šūnas, ko sauc par limfocītiem, un limfmezglus. HLL gadījumā limfocīti vairojas pārāk ātri un dzīvo pārāk ilgi, tāpēc asinīs to ir pārāk daudz.

AML ir vēža veids, kas ietekmē baltās asins šūnas, ko sauc par mieloīdām šūnām. AML gadījumā kaulu smadzenēs un asinīs ļoti strauji vairojas un aug mieloīdās asins šūnas, tāpēc to kļūst pārāk daudz, un asinīs nav pietiekams sarkano asins šūnu daudzums.

#### **Kā Venclyxto darbojas**

Venclyxto darbojas, bloķējot organismā olbaltumvielu, ko sauc par “BCL-2”. Šī olbaltumviela palīdz vēža šūnām izdzīvot. Bloķējot šo olbaltumvielu, tiek veicināta vēža šūnu iznīcināšana un to skaita samazināšana. Tas arī palēnina slimības progresēšanu.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Venclyxto lietošanas

### Nelietojiet Venclyxto šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret aktīvo vielu venetoklaksu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir HLL un Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, uzsākot ārstēšanu un pakāpeniskas devas palielināšanas laikā (parasti 5 nedēļās). Tas ir tāpēc, ka iespējamās nopietnas un dzīvībai bīstamas blakusparādības, ja Venclyxto lieto kopā ar šīm zālēm:
  - itraconazols, ketokonazols, posakonazols vai vorikonazols sēnīšu infekciju ārstēšanai,
  - klaritromicīns bakteriālu infekciju ārstēšanai,
  - ritonavīrs HIV infekcijas ārstēšanai.

Kad Venclyxto deva palielināta līdz pilnai standarta devai, konsultējieties ar ārstu, vai varat atsākt šo zāļu lietošanu.

- ja lietojat ārstniecības augu, ko sauc par divšķautņu asinszāli, saturošas zāles depresijas ārstēšanai. Ja neesat pārliecināts, pirms Venclyxto lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, arī par recepšu un bezrecepšu zālēm, vitamīniem un ārstniecības augu uztura bagātinātājiem. Ārsts varētu Jums likt pārtraukt noteiktu zāļu lietošanu, kad pirmo reizi sāksiet lietot Venclyxto, kā arī pirmajās dienās vai nedēļās, kad deva tiks palielināta līdz pilnai standarta devai.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Venclyxto lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums ir jebkādi nieru darbības traucējumi, jo var paaugstināties blakusparādības, ko sauc par audzēja līzes sindromu, risks;
- Jums ir aknu darbības traucējumi, jo tie var paaugstināt blakusparādību risku. Jūsu ārstam var būt nepieciešams samazināt Jūsu Venclyxto devu;
- uzskatāt, ka Jums varētu būt infekcija vai bija ilgstoša, vai atkārtota infekcija;
- Jums plānota vakcinācija.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai neesat par to pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### Audzēja līzes sindroms

Dažiem cilvēkiem ārstēšanas laikā asinīs var palielināties dažu sāļu (piemēram, kālija vai urīnskābes) daudzums, ko izraisa straujā vēža šūnu sabrukšana. Tas var izraisīt nieru darbības izmaiņas, sirdsdarbības izmaiņas vai krampjus. To sauc par audzēja līzes sindromu (ALS). ALS risks ir pirmajās ārstēšanas dienās vai nedēļās ar Venclyxto, kā arī zāļu devas palielināšanas laikā.

### Ja Jums ir HLL

Ārsts, farmaceits vai medmāsa veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav ALS.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Venclyxto ārsts Jums nozīmēs arī zāles, kas palīdzēs novērst urīnskābes uzkrāšanos organismā.

Dzerot daudz ūdens (vismaz 1,5 – 2 litrus dienā), tiek veicināta vēža šūnu noārdīšanās produktu izvade no organisma ar urīnu, un Jums var pazemināties ALS rašanās risks (skatīt 3. punktu).

Nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums rodas jebkādi 4. punktā minētie ALS simptomi.

Ja Jums ir ALS risks, Jūs var ārstēt slimnīcā, lai nepieciešamības gadījumā vēnā ievadītu šķidrumus, biežāk veiktu asins analīzes un pārbaudītu, vai nerodas blakusparādības. To darīs, lai redzētu, vai varat droši turpināt šo zāļu lietošanu.

### **Ja Jums ir AML**

Jūs varat tikt ārstēts slimnīcā, un ārsts vai medmāsa nodrošinās, lai Jūsu organismā būtu pietiekami daudz ūdens/šķidrums, izsniegs Jums zāles, lai nepieļautu urīnskābes uzkrāšanos organismā, un veiks asins analīzes pirms Venclyxto lietošanas uzsākšanas, devas palielināšanas laikā un tad, kad sāksiet saņemt pilnu devu.

### **Bērni un pusaudži**

Venclyxto nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem. Tas ir tāpēc, ka šīs zāles nav pētītas šajās vecuma grupās.

### **Citas zāles un Venclyxto**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, jo tās var palielināt vai samazināt venetoklaksas daudzumu asinīs:

- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai – flukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols vai vorikonazols;
- antibiotikas, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai – ciprofloksacīns, klaritromicīns, eritromicīns, nafcilīns vai rifampicīns;
- zāles krampju novēršanai vai epilepsijas ārstēšanai – karbamazepīns, fenitoīns;
- zāles HIV infekcijas ārstēšanai – efavirenzs, etravirīns, ritonavīrs;
- zāles paaugstināta asinsspiediena vai stenokardijas ārstēšanai – diltiazēms, verapamils;
- zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs – holestiramīns, holestipols, holesevelams;
- zāles plaušu patoloģijas, ko sauc par plaušu artēriju hipertensiju, ārstēšanai (bosentāns);
- zāles miega traucējuma (narkolepsijas) ārstēšanai, ko sauc par modafinilu;
- ārstniecības augs divšķautņu asinszāle.

Ārsts var mainīt Jūsu lietoto Venclyxto devu.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, jo Venclyxto var ietekmēt to iedarbību:

- zāles, kas kavē asins trombu veidošanos – varfarīns, dabigatrāns;
- zāles sirds darbības traucējumu ārstēšanai, ko sauc par digoksīnu;
- zāles vēža ārstēšanai, ko sauc par everolīmu;
- zāles orgāna atgrūšanas novēršanai, ko sauc par sirolīmu;
- zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs, ko sauc par statīniem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas uz bezrecepšu zālēm, ārstniecības augu preparātiem un uztura bagātinātājiem. Tas jā dara tāpēc, ka Venclyxto var ietekmēt dažu citu zāļu darbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt to, kā Venclyxto darbojas.

### **Venclyxto kopā ar uzturu un dzērienu**

Venclyxto lietošanas laikā nelietojiet greipfrūtu produktus, rūgtos apelsīnus un zvaigznes augli (karambolu) – tas ietver šo augļu ēšanu, augļu sulas dzeršanu un tos saturošu uztura bagātinātāju lietošanu. To nedrīkst darīt tāpēc, ka šie augļi var palielināt venetoklaksas daudzumu Jūsu asinīs.

### **Grūtniecība**

- Šo zāļu lietošanas laikā jāizsargājas no grūtniecības. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
- Venclyxto nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Informācijas par venetoklaksas lietošanas drošumu grūtniecēm nav.

### **Kontracepcija**

- Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vēl vismaz 30 dienas pēc Venclyxto lietošanas jāizmanto ļoti efektīvs kontracepcijas līdzeklis, lai aizsargātos no grūtniecības. Ja lietojat hormonālās kontracepcijas tabletes vai ierīces, Jums jāizmanto arī kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvs), jo Venclyxto var ietekmēt hormonālo kontracepcijas tablešu vai ierīču darbību.
- Nekavējoties informējiet ārstu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība.

### **Barošana ar krūti**

Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā. Nav zināms, vai Venclyxto aktīvā viela nonāk mātes pienā.

### **Fertilitāte**

Ņemot vērā atrades dzīvniekiem, Venclyxto var izraisīt neauglību vīriešiem (mazu spermatozoīdu skaitu vai to izžušanu). Tas var ietekmēt Jūsu spēju kļūt par bērna tēvu. Pirms ārstēšanas ar Venclyxto uzsākšanas, konsultējieties ar ārstu par spermas konservāciju.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc Venclyxto lietošanas varat justies noguris vai izjust reiboni, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai strādāt ar ierīcēm vai agregātiem.

## **3. Kā lietot Venclyxto**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikuši. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### **Cik daudz lietot**

#### **Ja Jums ir HLL**

Ārstēšanu ar Venclyxto Jūs sāksiet ar mazu devu 1 nedēļu. Ārsts pakāpeniski palielinās devu nākamajās 4 nedēļās līdz pilnai standarta devai. Pirmajās 4 nedēļās Jūs katru nedēļu saņemsiet jaunu iepakojumu.

- Sākuma deva ir 20 mg (divas 10 mg tabletes) vienu reizi dienā 7 dienas.
- Deva tiks palielināta līdz 50 mg (vienai 50 mg tabletei) vienu reizi dienā 7 dienas.
- Deva tiks palielināta līdz 100 mg (vienai 100 mg tabletei) vienu reizi dienā 7 dienas.
- Deva tiks palielināta līdz 200 mg (divām 100 mg tabletēm) vienu reizi dienā 7 dienas.
- Deva tiks palielināta līdz 400 mg (četrām 100 mg tabletēm) vienu reizi dienā 7 dienas.
  - Ja saņemat Venclyxto monoterapijā, Jūs turpināsiet lietot 400 mg dienas devu, kas ir standarta deva, tik ilgi, cik nepieciešams;
  - Ja saņemat Venclyxto kombinācijā ar rituksimabu, Jūs saņemsiet 400 mg dienā 24 mēnešus;
  - Ja saņemat Venclyxto kombinācijā ar obinutuzumabu, Jūs saņemsiet 400 mg dienā apmēram 10 mēnešus.

Blakusparādību dēļ var būt jāpielāgo Jums nepieciešamā deva. Ārsts ieteiks Jums piemērotu devu.

#### **Ja Jums ir AML**

Ārstēšanu ar Venclyxto Jūs sāksiet ar mazāku devu. Pirmajās trijās dienās ārsts katru dienu pakāpeniski palielinās šo zāļu devu. Pēc trim dienām Jūs lietosiet pilnu standarta devu. Deva (tabletes) jālieto vienu reizi dienā.

## Devas ir norādītas tālāk redzamajā tabulā

Diena	Venclyxto dienas deva
1.	100 mg (viena 100 mg tablete)
2.	200 mg (divas 100 mg tabletes)
No 3. dienas	400 mg (četras 100 mg tabletes)

Ārsts izsniegs Jums Venclyxto kombinācijā ar citām zālēm (azacitidīnu vai decitabīnu). Jūs turpināsiet lietot pilnu Venclyxto devu līdz brīdim, kad AML pasliktināsies vai Jūs nevarēsiet lietot Venclyxto, jo tas izraisa nopietnas blakusparādības.

### Kā lietot Venclyxto

- Lietojiet tabletes ēšanas laikā katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.
- Norijiet tabletes, uzdzerot pilnu glāzi ūdens.
- Nekošļājiet, nesasmalciniet un nedaliet tabletes.
- Pirmajās ārstēšanas dienās vai nedēļās devas palielināšanas laikā tabletes jālieto no rīta, lai nepieciešamības gadījumā būtu ērtāk veikt asins analīzes.

Ja pēc Venclyxto lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu tajā dienā. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā nākamajā dienā. Ja Jums ir grūti lietot šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### Jādzert daudz ūdens

#### Ja Jums ir HLL

Ļoti svarīgi Venclyxto lietošanas laikā pirmajās 5 ārstēšanas nedēļās dzert daudz ūdens. Tas palīdzēs izvadīt ar urīnu no organisma vēža šūnu sabrukšanas produktus.

Divas dienas pirms Venclyxto lietošanas uzsākšanas jāsāk dzert vismaz 1,5 – 2 litri ūdens dienā. Šajā daudzumā varat ieskaitīt arī nealkoholiskus dzērienus un dzērienus bez kofeīna, taču nedrīkst dzert greipfrūtu, rūgto apelsīnu un zvaigznes augļa (karambolas) sulu. Dienā, kad sāksiet lietot Venclyxto, Jums jāturpina dzert vismaz 1,5 – 2 litri ūdens dienā. Tāds pats ūdens daudzums (vismaz 1,5 – 2 litri dienā) jādzert divas dienas pirms devas palielināšanas un devas palielināšanas dienā.

Ja ārsts uzskatīs, ka Jums ir ALS risks, Jūs var ārstēt slimnīcā, lai nepieciešamības gadījumā varētu ievadīt papildu šķidrumu vēnā, biežāk veikt asins analīzes un pārbaudīt, vai nav blakusparādību. Tas jā dara tāpēc, lai redzētu, vai drīkstat droši turpināt šo zāļu lietošanu.

#### Ja Jums ir AML

Venclyxto lietošanas laikā, it īpaši, kad uzsākat ārstēšanu un palielināt devu, ļoti svarīgi ir dzert daudz ūdens. Ūdens dzeršana palīdzēs kopā ar urīnu izvadīt no asinīm vēža šūnu sabrukšanas produktus. Lai nodrošinātu, ka Jūs uzņemat šķidrumus, kad atrodaties slimnīcā, ārsts vai medmāsa nepieciešamības gadījumā ievadīs šķidrumus vēnā.

#### Ja esat lietojis Venclyxto vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Venclyxto vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu vai arī dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi tabletes un šo lietošanas instrukciju.

#### Ja esat aizmirsis lietot Venclyxto

- Ja pagājušas mazāk nekā 8 stundas kopš parastā devas lietošanas laika, lietojiet devu pēc iespējas ātrāk.
- Ja pagājušas vairāk nekā 8 stundas kopš parastā devas lietošanas laika, nelietojiet devu tajā dienā. Atsāciet parasto devu lietošanas shēmu nākamajā dienā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.
- Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

## **Nepārtrauciet lietot Venclyxto**

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien ārsts to neliek darīt. Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties turpmāk minētās nopietnās blakusparādības.

### **Audzēja līzes sindroms** (bieži – var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Pārtrauciet lietot Venclyxto un nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja ievērojat kādu no ALS simptomiem:

- drudzis vai drebuļi;
- slikta dūša vai vemšana;
- apjukums;
- elpas trūkums;
- neregulāra sirdsdarbība;
- tumšs vai duļķains urīns;
- neparasta noguruma sajūta;
- muskuļu sāpes vai nepatīkama sajūta locītavās;
- krampji vai krampju lēkmes;
- vēdera sāpes un pūšanās.

### **Mazs balto asins šūnu skaits (neitropēnija) un infekcijas** (ļoti bieži – var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Ārstēšanas laikā ar Venclyxto ārsts Jums pārbaudīs asinsainu. Mazs balto asins šūnu skaits var Jums paaugstināt infekciju risku. Iespējamās pazīmes ir drudzis, drebuļi, vājuma vai apjukuma sajūta, klepus, sāpes vai dedzinoša sajūta urinējot. Dažas infekcijas var būt nopietnas un izraisīt nāvi. Nekavējoties informējiet ārstu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums ir infekcijas pazīmes.

### **Izstāstiet ārstam, ja ievērojat kādas no turpmāk minētajām blakusparādībām.**

#### **Ja Jums ir HLL**

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pneimonija;
- augšējo elpceļu infekcija – iespējamās pazīmes ir iesnas, rīkles iekaisums vai klepus;
- caureja;
- slikta dūša vai vemšana;
- aizcietējums;
- nogurums.

Asins analīzēs var atklāties arī:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- samazināts balto asins šūnu, ko sauc par limfocītiem, skaits;
- paaugstināts kālija līmenis;
- paaugstināts organisma sāls (elektrolīta), ko sauc par fosfātu, līmenis;
- pazemināts kalcija līmenis.

**Bieži** (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- smaga asins infekcija (sepsē);
- urīnceļu infekcija;
- mazs balto asins šūnu skaits kopā ar drudzi (febrila neitropēnija).

Asins analīzēs var atklāties arī:

- paaugstināts kreatinīna līmenis;

- paaugstināts urīnvielas līmenis.

### **Ja Jums ir AML**

**Ļoti bieži** (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša vai vemšana;
- caureja;
- jēlums mutē;
- nogurums vai vājums;
- plaušu vai asins infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- sāpes locītavās;
- reibonis vai ģībonis;
- galvassāpes;
- elpas trūkums;
- asiņošana;
- pazemināts asinsspiediens;
- urīnceļu infekcija;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- sāpes vēderā.

Asins analīzēs var atklāties arī:

- samazināts trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- samazināts balto asins šūnu skaits kopā ar drudzi (febrila neitropēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis;
- zems kālija līmenis asinīs.

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- žultsakmeņi vai žultspūšļa infekcija.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Venclxyto**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Venclxyto satur**

Aktīvā viela ir venetoklakss.

- Venclxyto 10 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 10 mg venetoklaksa.



- Venclyxto 50 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 50 mg venetoklaksa.
- Venclyxto 100 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 100 mg venetoklaksa.

Citas sastāvdaļas ir:

- Tabletes kodolā: kopovidons (K 28), polisorbāts 80 (E433), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551), bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts (E341 (ii)), nātrija stearilfumarāts.

Tabletes apvalkā:

- Venclyxto 10 mg apvalkotās tabletes: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350 (E1521), talks (E553b).
- Venclyxto 50 mg apvalkotās tabletes: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350 (E1521), talks (E553b).
- Venclyxto 100 mg apvalkotās tabletes: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350 (E1521), talks (E553b).

### **Venclyxto ārējais izskats un iepakojums**

Venclyxto 10 mg apvalkotā tablete ir bāli dzeltena, apaļa, 6 mm diametrā, ar V vienā pusē un 10 otrā pusē.

Venclyxto 50 mg apvalkotā tablete ir bēša, iegarena, 14 mm gara, ar V vienā pusē un 50 otrā pusē.

Venclyxto 100 mg apvalkotā tablete ir bāli dzeltena, iegarena, 17,2 mm gara, ar V vienā pusē un 100 otrā pusē.

Venclyxto tabletes ir iepakotas blisteros, kas ievietoti kastītēs:

Venclyxto 10 mg apvalkotās tabletes:

- 10 tabletes (5 blisteri, katrā 2 tabletes),
- 14 tabletes (7 blisteri, katrā 2 tabletes).

Venclyxto 50 mg apvalkotās tabletes:

- 5 tabletes (5 blisteri, katrā 1 tablete),
- 7 tabletes (7 blisteri, katrā 1 tablete).

Venclyxto 100 mg apvalkotās tabletes:

- 7 tabletes (7 blisteri, katrā 1 tablete),
- 14 tabletes (7 blisteri, katrā 2 tabletes),
- 112 (4 x 28) tabletes (4 kastītes, katrā 7 blisteri, katrā blisterī 2 tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **Beigiē/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

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

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

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

**Eesti**  
AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**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

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

**Magyarország**  
AbbVie Kft.  
Tel:+36 1 455 8600

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

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

**Norge**  
AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**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

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel.: +371 67605000

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**Lai noklausītos vai pieprasītu šīs lietošanas instrukcijas eksemplāru <Braila rakstā>, <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.**