

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Venclyxto 10 mg potahované tablety  
Venclyxto 50 mg potahované tablety  
Venclyxto 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Venclyxto 10 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 10 mg.

Venclyxto 50 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 50 mg.

Venclyxto 100 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Venclyxto 10 mg potahovaná tableta  
Světle žlutá kulatá bikonvexní tableta o průměru 6 mm, s vyraženým písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „10“ na druhé straně.

Venclyxto 50 mg potahovaná tableta  
Béžová podlouhlá bikonvexní tableta dlouhá 14 mm a široká 8 mm, s vyraženým písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „50“ na druhé straně.

Venclyxto 100 mg potahovaná tableta  
Světle žlutá podlouhlá bikonvexní tableta dlouhá 17,2 mm a široká 9,5 mm, s vyraženým písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „100“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu.

Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL:

- s delecí 17p nebo mutací genu *TP53* u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitory dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala nebo
- s absencí delecce 17p nebo mutace genu *TP53* u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoimunoterapie i léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků.

### Dávkování

#### *Plán titrace dávky*

Zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat způsobem uvedeným v tabulce 1 až na denní dávku 400 mg.

Tabulka 1: Rozpis zvyšování dávky

<b>Týden</b>	<b>Denní dávka venetoklaxu</b>
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Účelem pětítýdenní titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv. debulking) a snižování rizika syndromu nádorového rozpadu.

#### Dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem po titraci

Doporučená dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg jednou denně (viz bod 5.1 pro podrobnosti o kombinovaném režimu).

Rituximab má být podáván poté, co pacient dokončil plán titrace dávky a dostával doporučenou denní dávku 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů.

Venetoklax má být užíván po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu (viz bod 5.1).

#### Dávka venetoklaxu v monoterapii po titraci

Doporučená dávka venetoklaxu je 400 mg jednou denně. Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do doby, kdy ji pacient přestane tolerovat.

#### Prevence syndromu nádorového rozpadu (TLS)

Venetoklax může v počáteční 5týdenní fázi titrace dávky vyvolat rychlé zmenšení tumoru, což s sebou nese riziko TLS. Změny v elektrolytech odpovídající TLS a vyžadující rychlý zásah se mohou objevit již 6 až 8 hodin po první dávce venetoklaxu a při každém zvýšení dávky.

Riziko TLS je stálé, založené na mnoha faktorech včetně komorbidit. Vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží (např. s některou lymfatickou uzlinou o průměru  $\geq 5$  cm nebo s vysokým absolutním počtem lymfocytů [ $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ ]). Riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin (clearance kreatininu [ $CrCl$ ]  $< 80$  ml/min). Riziko se může snižovat zároveň se snižováním nádorové zátěže při léčbě venetoklaxem (viz bod 4.4).

Před zahájením podávání venetoklaxu se u všech pacientů musí provést posouzení nádorové zátěže včetně skiagrafického hodnocení (např. CT vyšetření). Je třeba provést biochemickou analýzu krve (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin) a případné zjištěné odchylky upravit. Je třeba dodržovat níže uvedená profylaktická opatření. Při zvyšování celkového rizika se musí zavést intenzivnější opatření.

### *Hydratace*

Aby se snížilo riziko TLS, pacienti musí být během fáze titrace dávky dostatečně hydratováni. Pacienty je třeba poučit, že musí pít hodně vody, a to od 2 dnů před zahájením titrace dávky a po celé její trvání. Pacienty je třeba konkrétně poučit, že musí pít 1,5 až 2,0 l vody denně, a to 2 dny před zahájením podávání přípravku, v den zahájení podávání a při každém následném zvýšení dávky. Je-li to indikováno na základě celkového rizika TLS, nebo u pacientů, kteří nejsou schopni dodržet příslušnou úroveň hydratace perorální cestou, musí se tekutiny podávat intravenózně.

### *Antihyperurikemické látky*

Antihyperurikemické látky je třeba podávat 2 až 3 dny před zahájením léčby venetoklaxem u pacientů s vysokými hladinami kyseliny močové nebo u pacientů s rizikem TLS. Toto podávání může pokračovat po celou dobu titrace.

### *Laboratorní hodnocení*

Před zahájením léčby: U všech pacientů se před podáním první dávky musí provést biochemická analýza krve k vyhodnocení funkce ledvin a upravení existujících abnormalit. Biochemická analýza krve se musí ve fázi titrace opakovat před každým následným zvýšením dávky.

Po podání přípravku: U pacientů s rizikem TLS je třeba monitorovat biochemické parametry krve po 6–8 hodinách a po 24 hodinách po podání první dávky venetoklaxu. Abnormality elektrolytů se musí ihned upravit. Další dávka venetoklaxu se nesmí podat, dokud nebudou vyhodnoceny výsledky biochemické analýzy krve odebrané po 24 hodinách. Stejný rozpis monitorování je třeba dodržet na začátku podávání dávky 50 mg a poté u rizikových pacientů u následného zvýšení dávky.

### *Hospitalizace*

U některých pacientů, zejména těch, u nichž je větší riziko TLS, může být podle uvážení lékaře v den podání první dávky venetoklaxu potřebná hospitalizace kvůli intenzivnější profylaxi a monitorování po dobu prvních 24 hodin (viz bod 4.8). Na základě opakovaného posouzení rizika je třeba zvážit hospitalizaci při dalším zvyšování dávky.

### *Modifikace dávky u syndromu nádorového rozpadu*

Pokud se u pacienta v krvi objeví změny naznačující možnost TLS, dávka venetoklaxu se následující den nepodává. Pokud změny odezní během 24 až 48 hodin od poslední dávky, léčbu venetoklaxem je možno znovu zahájit v téže dávce. V případech klinického TLS nebo změn v biochemických parametrech krve vyžadujících k úpravě dobu delší než 48 hodin je třeba léčbu obnovit se sníženou dávkou (viz tabulka 2). Při obnovení léčby po přerušení kvůli TLS je třeba dodržet pokyny pro prevenci TLS (viz Prevence syndromu nádorového rozpadu výše).

### *Modifikace dávky u jiných toxicit*

Léčbu přípravkem Venclyxto je třeba zastavit v případě všech nehematologických toxicit 3. nebo 4. stupně, neutropenie 3. nebo 4. stupně s infekcí nebo horečkou nebo v případě hematologických toxicit 4. stupně kromě lymfopenie. Jakmile toxicita odezní na 1. stupeň nebo na výchozí úroveň (návrat do původního stavu), terapie venetoklaxem se může znovu zahájit se stejnou dávkou. Pokud se toxicita znovu objeví, a rovněž v případě každého dalšího výskytu, je při znovuzahájení léčby venetoklaxem po odeznění toxicity třeba postupovat podle doporučených postupů snižování dávky uvedených v tabulce 2. Podle uvážení lékaře se může přistoupit k většímu snížení dávky. U pacientů vyžadujících snížení dávky na méně než 100 mg po dobu více než 2 týdnů se má zvážit vysazení venetoklaxu.

Tabulka 2: Modifikace dávky u TLS a dalších toxicit

Dávka při přerušení (mg)	Dávka při obnovení léčby (mg) <sup>a</sup>
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

<sup>a</sup> Modifikovaná dávka se musí podávat po dobu 1 týdne a teprve pak může být zvýšena.

U pacientů s přestávkou v podávání přípravku trvající více než 1 týden v průběhu prvních 5 týdnů titrace dávky nebo více než 2 týdny po dokončení fáze titrace dávky je třeba znovu posoudit riziko TLS a určit, zda je třeba léčbu obnovit se sníženou dávkou (např. všechny nebo některé hladiny titrace dávky; viz tabulka 2).

#### Modifikace dávky při použití s inhibitory CYP3A

Současné použití venetoklaxu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A zvyšuje expozici venetoklaxu a může zvýšit riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky a riziko dalších toxicit (viz bod 4.5).

#### Zahájení terapie a fáze titrace dávky

Současné použití venetoklaxu se silnými inhibitory CYP3A je při zahájení terapie a během titrace dávky kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Venetoklax se při zahájení terapie a během titrace dávky nemá podávat současně se středně silnými inhibitory CYP3A. Je třeba zvážit alternativní léčbu. Pokud se musí použít středně silný inhibitor CYP3A, zahajovací a titrační dávky venetoklaxu se musí snížit nejméně o 50 %. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity (viz body 4.4 a 4.5).

#### Po ukončení fáze titrace

U pacientů, kteří dostávají stabilní denní dávku přípravku Venclxyto, je třeba v případě současného užívání se středně silnými inhibitory CYP3A dávku venetoklaxu snížit o 50 %, při současném užívání se silnými inhibitory CYP3A se dávka venetoklaxu musí snížit o 75 %. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit. Venetoklax se v dávce užívané před zahájením léčby inhibitorem CYP3A začne znovu podávat 2 až 3 dny po ukončení léčby inhibitorem (viz body 4.4 a 4.5).

#### Vynechaná dávka

Pokud si pacient zapomene vzít dávku venetoklaxu do 8 hodin od chvíle, kdy jej obvykle užívá, vezme si vynechanou dávku co nejdříve v ten samý den. Pokud si pacient zapomene vzít dávku a od té doby uplynulo již více než 8 hodin, vynechanou dávku neužije a následující den bude pokračovat podle obvyklého rozpisu aplikace.

Pokud pacient po podání dávky zvrací, v daný den žádnou další dávku neužije. Další předepsaná dávka se podá následující den v obvyklou dobu.

#### Zvláštní populace

##### Vyšší věk

U starších pacientů (ve věku  $\geq 65$  let) není třeba žádných specifických úprav dávky (viz bod 5.1).

##### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCl} \geq 30$  ml/min a  $< 90$  ml/min) není třeba dávku upravovat (viz bod 5.2). Pacienti se sníženou funkcí ledvin ( $\text{CrCl} < 80$  ml/min)

mohou vyžadovat intenzivnější profylaxi a monitorování kvůli snížení rizika TLS při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky (viz Prevence syndromu nádorového rozpadu výše). Bezpečnost u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) nebo u pacientů na dialýze nebyla stanovena a doporučená dávka pro tyto pacienty nebyla stanovena. Venetoklax se má pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin podávat jen v případě, že přínos převáží riziko, a pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje. Pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity (viz bod 4.8).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížení dávky minimálně o 50 % (viz bod 5.2). Tyto pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity (viz bod 4.8).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost venetoklaxu u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace.

#### Způsob podání

Potahované tablety přípravku Venclyxto jsou určeny k perorálnímu podání. Pacienty je třeba poučit, že mají tablety polykat celé a zapít vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem, aby se zamezilo riziku nedostatečné účinnosti (viz bod 5.2). Tablety se nesmí před spolknutím kousat, drtit ani rozlamovat.

Ve fázi titrace dávky je třeba venetoklax užívat ráno kvůli snadnějšímu laboratornímu monitorování.

Během léčby venetoklaxem je třeba se vyvarovat výrobků obsahujících grapefruity, pomerančovníku hořkého a čínské hvězdičky (karamboly) (viz bod 4.5).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky (viz body 4.2 a 4.5).

Současné užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (viz body 4.4 a 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Syndrom nádorového rozpadu

Syndrom nádorového rozpadu, včetně fatálních případů, se při terapii venetoklaxem objevil u pacientů s dříve léčenou CLL a s vysokou nádorovou zátěží.

Venetoklax může v počáteční 5týdenní fázi titrace dávky vyvolat rychlé zmenšení tumoru, což s sebou nese riziko TLS. Změny v elektrolytech odpovídající TLS a vyžadující rychlý zásah se mohou objevit již 6 až 8 hodin po první dávce venetoklaxu a při každém zvýšení dávky.

Riziko TLS je neustálé, založené na mnoha faktorech včetně komorbidit. Vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží (např. s některou lymfatickou uzlinou o průměru  $\geq 5 \text{ cm}$  nebo s vysokým  $\text{ALC} \geq 25 \times 10^9/\text{l}$ ). Riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin ( $\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$ ).

U pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Podávání se musí v případě potřeby přerušit (viz bod 4.2). Při zvýšení celkového rizika se musí zavést intenzivnější opatření (intravenózní hydratace, časté monitorování, hospitalizace). Je třeba dodržovat pokyny pro prevenci syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.2).

Současné použití tohoto léčivého přípravku se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A zvyšuje expozici venetoklaxu a může zvýšit riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky (viz body 4.2 a 4.3). Expozici venetoklaxu mohou zvýšit i inhibitory P-gp nebo BCRP (viz bod 4.5).

### Neutropenie

U pacientů léčených venetoklaxem ve studii v kombinaci s rituximabem (GO28667/MURANO) a ve studiích v monoterapii byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně (viz bod 4.8). Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušit léčbu nebo snížení dávek (viz bod 4.2). Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením. Je třeba zvážit podpurná opatření včetně antimikrobiálních látek v případě známek infekce.

### Imunizace

Bezpečnost a účinnost imunizace živými oslabenými vakcínami během terapie venetoklaxem nebo po ní nebyly studovány. Živé vakcíny se během léčby a po ní nemají podávat až do úpravy hodnot B buněk do původního stavu.

### Induktory CYP3A

Společné podávání induktorů CYP3A4 může vést ke snížené expozici venetoklaxu a následně k riziku ztráty účinnosti. Současnému užití venetoklaxu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 je třeba se vyhnout (viz body 4.3 a 4.5).

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během užívání venetoklaxu používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Venetoklax je převážně metabolizován přes CYP3A.

### Látky, které mohou změnit koncentrace venetoklaxu v plasmě

#### Inhibitory CYP3A

Společné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A, P-gp a BCRP, v dávce 400 mg jednou denně po dobu 7 dnů u 11 dříve léčených pacientů s NHL zvýšilo  $C_{max}$  venetoklaxu 2,3násobně a  $AUC_{\infty}$  6,4násobně. Současné podávání ritonaviru, silného CYP3A a P-gp inhibitoru, v dávce 50 mg jednou denně po dobu 14 dnů u 6 zdravých subjektů zvýšilo  $C_{max}$  venetoklaxu 2,4násobně a  $AUC_{\infty}$  7,9násobně. Předpokládá se, že společné podávání venetoklaxu s jinými silnými inhibitory CYP3A4 zvýší  $AUC$  venetoklaxu průměrně 5,8 až 7,8násobně.

Současné použití venetoklaxu se silnými inhibitory CYP3A (např. itrakonazolem, ketokonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, klarithromycinem, ritonavirem) je při zahájení terapie a během fáze titrace dávky kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku TLS (viz bod 4.3).

Venetoklax se při zahájení terapie a během titrace dávky nemá podávat současně se středně silnými inhibitory CYP3A (např. ciprofloxacinem, diltiazemem, erythromycinem, flukonazolem, verapamilem). Je třeba zvážit alternativní léčbu. Pokud se musí použít středně silný inhibitor CYP3A,

zahajovací a titrační dávky venetoklaxu (viz bod 4.2) se musí snížit nejméně o 50 %. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám a příznakům TLS.

U pacientů, kteří dokončili fázi titrace a dostávají stabilní denní dávku venetoklaxu, je třeba v případě současného užívání se středně silnými inhibitory CYP3A dávku venetoklaxu snížit o 50 %; při současném užívání se silnými inhibitory CYP3A se dávka venetoklaxu musí snížit o 75 %. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit. Venetoklax se v dávce užívané před zahájením léčby inhibitorem CYP3A začne znovu podávat 2 až 3 dny po ukončení léčby tímto inhibitorem (viz bod 4.2).

Během léčby venetoklaxem je třeba se vyvarovat výrobků obsahujících grapefruity, pomerančovníku hořkého a čínské hvězdice (karamboly), protože tyto plody obsahují inhibitory CYP3A.

#### Inhibitory P-gp a BCRP

Venetoklax je substrátem pro P-gp a BCRP. Společné podání rifampinu, inhibitoru P-gp, v jedné dávce 600 mg 11 zdravým subjektům zvýšilo  $C_{max}$  venetoklaxu o 106 % a  $AUC_{\infty}$  o 78 %. Je třeba se vyhnout současnému použití venetoklaxu s inhibitory P-gp a BCRP na počátku terapie a během titrace dávky; pokud se inhibitory P-gp a BCRP musí použít, pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity (viz bod 4.4).

#### Induktory CYP3A

Společné podávání rifampinu, silného induktoru CYP3A, v dávce 600 mg jednou denně po dobu 13 dnů 10 zdravým subjektům snížilo  $C_{max}$  o 42 % a  $AUC_{\infty}$  o 71 %. Venetoklax se nemá podávat současně se silnými induktory CYP3A (např. karbamazepinem, fenytoinem, rifampinem) nebo středně silnými induktory CYP3A (např. bosentanem, efavirenzem, etravirinem, modafinilem, nafcilinem). Je třeba zvážit alternativní léčbu s menší indukcí CYP3A. Během léčby venetoklaxem jsou kontraindikovány přípravky obsahující třezalku tečkovanou, protože může dojít ke snížení účinnosti (viz bod 4.3).

#### Azithromycin

V lékové interakční studii u 12 zdravých subjektů snížilo současné podávání 500 mg azithromycinu první den, následované podáváním 250 mg azithromycinu jednou denně po 4 další dny  $C_{max}$  venetoklaxu o 25 % a  $AUC_{\infty}$  o 35 %. Během krátkodobého podávání azithromycinu současně s venetoklaxem není potřeba upravovat dávku.

#### Látky snižující hladinu žaludeční kyseliny

Látky snižující hladinu žaludeční kyseliny (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisté H<sub>2</sub>-receptoru, antacida) podle populační farmakokinetické analýzy neovlivňují biologickou dostupnost venetoklaxu.

#### Sekvestranty žlučových kyselin

Společné podávání sekvestrantů žlučových kyselin a venetoklaxu se nedoporučuje, protože může snížit absorpci venetoklaxu. Pokud se má sekvestrant žlučových kyselin podávat společně s venetoklaxem, je třeba postupovat podle SmPC sekvestrantu žlučových kyselin, aby se snížilo riziko interakce, a venetoklax se musí podávat nejméně 4–6 hodin po sekvestrantu žlučových kyselin.

#### Látky, jejichž koncentrace v plasmě se mohou vlivem venetoklaxu měnit

##### Warfarin

V lékové interakční studii prováděné u tří zdravých dobrovolníků mělo podání jedné dávky 400 mg venetoklaxu společně s 5 mg warfarinu za následek 18% až 28% zvýšení  $C_{max}$  a  $AUC_{\infty}$  R-warfarinu a S-warfarinu. Protože dávkování venetoklaxu nedosáhlo ustáleného stavu, u pacientů dostávajících warfarin se doporučuje důkladněji monitorovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR).

##### Substráty P-gp, BCRP a OATP1B1

Venetoklax je inhibitorem P-gp, BCRP a OATP1B1 *in vitro*. V lékové interakční studii vedlo podání jednotlivé dávky 100 mg venetoklaxu s 0,5 mg digoxinu, který je substrátem P-gp, k 35% zvýšení  $C_{max}$



digoxinu a 9% zvýšení  $AUC_{\infty}$  digoxinu. Venetoklax se nemá podávat společně se substráty P-gp nebo BCRP s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxinem, dabigatranem, everolimem, sirolimem).

Pokud se musí použít substrát P-gp nebo BCRP s úzkým terapeutickým indexem, je třeba jej užívat opatrně. Perorální podání substrátu P-gp nebo BCRP citlivého na inhibici gastrointestinálního traktu (např. dabigatran-exetilát) se musí co nejvíce oddělit od podání venetoklaxu, aby se minimalizovala možná interakce.

Jestliže se statin (substrát OATP) používá současně s venetoklaxem, doporučuje se pečlivě monitorovat jeho toxicitu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy se během užívání přípravku Venclyxto a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání venetoklaxu a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu.

##### Těhotenství

Venetoklax může na základě studií embryonálně-fetální toxicity (viz bod 5.3) při podávání těhotným ženám poškodit plod.

Nejsou k dispozici dostatečné a dobře kontrolované údaje o použití venetoklaxu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Venetoklax se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku nepoužívajících vysoce účinnou antikoncepci.

##### Kojení

Není známo, zda se venetoklax nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka.

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku venetoklaxu na fertilitu u člověka. Podle testikulární toxicity zjištěné u psů za klinicky relevantních expozic může být terapií venetoklaxem narušena fertilita u mužů (viz bod 5.3). U některých pacientů se před zahájením léčby může zvážit konzultace ohledně uchování spermií.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Venclyxto nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících venetoklax byla hlášena únava, kterou je třeba vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Venclyxto je založen na údajích od 546 pacientů s CLL v klinických studiích s venetoklaxem v kombinaci s rituximabem nebo v monoterapii. Bezpečnostní

analýza zahrnovala pacienty z jedné studie fáze 3 (MURANO), dvou studií fáze 2 (M13-982 a M14-032) a jedné studie fáze 1 (M12-175). MURANO byla randomizovaná, kontrolovaná studie, ve které dostávalo 194 pacientů dříve léčených pro CLL venetoklax v kombinaci s rituximabem. Ve studiích fáze 2 a fáze 1 bylo léčeno venetoklaxem v monoterapii 352 pacientů dříve léčených pro CLL, včetně 212 pacientů s delecí 17p a 146 pacientů, u nichž selhala léčba inhibítorem dráhy B-buněčného receptoru (viz bod 5.1).

Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 20\%$ ) libovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax ve studii v kombinaci s rituximabem, byly neutropenie, průjem a infekce horních cest dýchacích. Ve studiích v monoterapii byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anemie, únava a infekce horních cest dýchacích.

Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky ( $\geq 2\%$ ) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s rituximabem, byly pneumonie, febrilní neutropenie a TLS. Ve studiích v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky ( $\geq 2\%$ ) pneumonie a febrilní neutropenie.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnosti nežádoucích účinků hlášených u přípravku Venclxyto jsou shrnuty v tabulce 3. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s CLL léčených venetoklaxem

Třída orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinek	Stupeň $\geq 3^a$
<b>Infekce a infestace</b>	Velmi časté	Pneumonie Infekce horních cest dýchacích	
	Časté	Sepse Infekce močových cest	Sepse Pneumonie Infekce močového traktu Infekce horních cest dýchacích
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Velmi časté	Neutropenie Anemie Lymfopenie	Neutropenie Anemie
	Časté	Febrilní neutropenie	Febrilní neutropenie Lymfopenie
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Velmi časté	Hyperkalemie Hyperfosfatemie Hypokalcemie	
	Časté	Syndrom nádorového rozpadu Hyperurikemie	Syndrom nádorového rozpadu Hyperkalemie Hyperfosfatemie Hypokalcemie
	Méně časté		Hyperurikemie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Průjem Zvracení Nauzea Zácpa	
	Časté		Průjem Zvracení Nauzea
	Méně časté		Zácpa
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Únava	
	Časté		Únava
<b>Vyšetření</b>	Časté	Zvýšení kreatininu v krvi	
	Méně časté		Zvýšení kreatininu v krvi

<sup>a</sup> Hlášena je pouze nejvyšší frekvence pozorovaná ve studiích (na základě studií MURANO, M13-982, M14-032 a M12-175).

#### Přerušeni léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům

K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 16 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO. Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem ukončilo léčbu 11 % pacientů v důsledku nežádoucích účinků.

Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo přistoupeno u 15 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO a u 14 % pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v monoterapii.

Ve studii MURANO došlo k přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků u 71 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušeni léčby venetoklaxu, byla neutropenie (43 %). Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušeni léčby, byla neutropenie (5 %).

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Syndrom nádorového rozpadu

Syndrom nádorového rozpadu je významným známým rizikem při zahajování terapie venetoklaxem. V počátečních studiích fáze 1, které byly zaměřeny na stanovení dávky a měly kratší fázi titrace (2 až 3 týdny) a vyšší zahajovací dávku, byla incidence TLS 13 % (10/77; 5 laboratorní TLS; 5 klinický TLS), včetně 2 fatálních příhod a 3 příhod akutního selhání ledvin, 1 vyžadující dialýzu.

Riziko TLS se snížilo po revizi způsobu dávkování a modifikaci profylaktických a monitorovacích opatření. V klinických studiích s venetoklaxem byli pacienti s jakoukoli měřitelnou lymfatickou uzlinou  $\geq 10$  cm, nebo pacienti s ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$  a libovolnou měřitelnou lymfatickou uzlinou  $\geq 5$  cm hospitalizováni, aby jim po dobu prvního dne užívání dávek 20 mg a 50 mg během fáze titrace byla poskytnuta intenzivnější hydratace a monitorování (viz bod 4.2).

U 168 pacientů s CLL, kteří léčbu zahájili denní dávkou 20 mg a u kterých se dávka zvyšovala po dobu 5 týdnů až na denní dávku 400 mg ve studiích M13-982 a M14-032, byla četnost TLS 2 %. Všechny příhody byly laboratorními TLS (laboratorní abnormality, které splnily  $\geq 2$  z následujících kritérií během 24 hodin: draslík  $> 6$  mmol/l, kyselina močová  $> 476$   $\mu$ mol/l, vápník  $< 1,75$  mmol/l nebo fosfor  $> 1,5$  mmol/l; nebo které byly hlášeny jako TLS) a došlo k nim u pacientů, kteří měli lymfatickou(é) uzlinu(y)  $\geq 5$  cm nebo ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . U těchto pacientů nebyly pozorovány TLS s klinickými důsledky, například akutním selháním ledvin, srdeční arytmií nebo náhlou smrtí a/nebo záchvaty. U všech pacientů byla CrCl  $\geq 50$  ml/min.

V otevřené, randomizované studii fáze 3 (MURANO) byla incidence TLS u pacientů léčených kombinací venetoklax + rituximab 3 % (6/194). Po zařazení 77/389 pacientů do studie byl protokol změněn tak, aby zahrnoval současnou profylaxi a opatření pro monitorování TLS popsána v bodě Dávkování (viz bod 4.2). Všechny případy TLS se vyskytly během fáze titrace dávky venetoklaxu a vyřešily se do dvou dnů. Všechny šest pacientů dokončilo titraci dávky a dosáhlo doporučené denní dávky 400 mg venetoklaxu. U pacientů, kteří podstoupili současný 5týdenní plán titrace dávky, profylaxi TLS a opatření pro monitorování, nebyl pozorován žádný klinický TLS (viz bod 4.2). Četnosti laboratorních abnormalit stupně  $\geq 3$  týkajících se TLS byly hyperkalemie 1 %, hyperfosfatemie 1 % a hyperurikemie 1 %.

### Neutropenie

Neutropenie je identifikovaným rizikem léčby přípravkem Venclxyto. Ve studii MURANO byla neutropenie hlášena u 61 % (všechny stupně) pacientů v ramenu léčby v kombinaci venetoklax + rituximab. U čtyřiceti tří procent pacientů léčených kombinací venetoklax + rituximab došlo k ukončení léčby a u 3 % pacientů došlo k přerušení léčby venetoklaxem z důvodu neutropenie. Neutropenie stupně 3 byla hlášena u 32 % pacientů a neutropenie stupně 4 byla hlášena u 26 % pacientů. Střední doba trvání neutropenie stupně 3 nebo 4 byla 8 dní (rozmezí: 1–712 dní). Při léčbě kombinací venetoklax + rituximab byla u 4 % pacientů hlášena febrilní neutropenie, infekce stupně  $\geq 3$  u 18 % pacientů a závažné infekce u 21 % pacientů.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení uvedeného v Příloze V**.

## **4.9 Předávkování**

Pro venetoklax neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienty, u nichž dojde k předávkování, je třeba důkladněji monitorovat a poskytnout jim příslušnou podpůrnou léčbu. Během fáze titrace dávky je třeba léčbu vysadit a u pacientů je nutno pečlivě monitorovat známky a příznaky TLS (horečka, zimnice, nauzea, zvracení, zmatenost, dušnost, záchvaty, nepravidelná činnost srdce, tmavá nebo zakalená moč, neobvyklá únava, bolest svalů nebo kloubů, bolest břicha a břišní distenze) společně

s dalšími toxicitami (viz bod 4.2). Dialýza vzhledem k velkému distribučnímu objemu venetoklaxu a extenzivní vazbě na bílkoviny pravděpodobně nepřispěje k významnému odstranění venetoklaxu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ostatní cytostatika, ATC kód: L01XX52

#### Mechanismus účinku

Venetoklax je silný selektivní inhibitor antiapoptotického proteinu BCL-2 (B-cell lymphoma-2). Nadměrná exprese BCL-2 byla prokázána v buňkách CLL, kde zprostředkuje přežití nádorových buněk. Je také spojován s rezistencí na chemoterapii. Venetoklax se v BCL-2 váže přímo na doménu BH3, odkud vytěsňuje proapoptotické proteiny obsahující BH3, například BIM, což vede k zahájení procesu permeabilizace vnější mitochondriální membrány (MOMP), aktivace kaspázy a programované buněčné smrti. V neklinických studiích venetoklax prokázal cytotoxickou aktivitu u nádorových buněk s nadměrnou expresí BCL-2.

#### Farmakodynamické vlastnosti

##### Srdeční elektrofyzilogie

Účinek násobných dávek venetoklaxu až do výše 1 200 mg jednou denně na interval QTc byl hodnocen v otevřené studii s jedním ramenem za účasti 176 pacientů. Venetoklax neměl na interval QTc žádný vliv a mezi expozicemi venetoklaxu a změnou intervalu QTc nebyl žádný vztah.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

*Venetoklax v kombinaci s rituximabem v léčbě pacientů s CLL, kteří dostali alespoň jednu předchozí terapii – studie GO28667 (MURANO)*

V randomizované (1:1), multicentrické, otevřené studii fáze 3 byla hodnocena účinnost a bezpečnost přípravku Venclxyto + rituximab versus BR u pacientů s dříve léčenou CLL. Pacienti v ramenu přípravku Venclxyto + rituximab dokončili 5týdenní plán titrace dávky přípravku Venclxyto a poté dostávali 400 mg jednou denně po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu, pokud nebyla přítomna progresivní onemocnění nebo nepřijatelná toxicita. Podávání rituximabu bylo zahájeno po 5týdenním plánu titrace dávky v dávce 375 mg/m<sup>2</sup> v 1. cyklu a 500 mg/m<sup>2</sup> ve 2. – 6. cyklu. Každý cyklus trval 28 dní. Pacienti randomizovaní do BR dostávali bendamustin v dávce 70 mg/m<sup>2</sup> ve dnech 1 a 2 po dobu 6 cyklů a rituximab, jak je popsáno výše.

Sřední věk byl 65 let (rozmezí: 22 až 85); 74 % byli muži a 97 % byli běloši. Sřední doba od diagnózy byla 6,7 roku (rozmezí: 0,3 až 29,5). Sřední počet předchozích linií léčby byl 1 (rozmezí: 1 až 5); ty zahrnovaly alkylační látky (94 %), anti-CD20 protilátky (77 %), inhibitory drah B-buněčného receptoru (2 %) a předchozí purinová analoga (81 % včetně 55 % FCR). Na počátku léčby mělo 46,6 % pacientů jednu nebo více uzlin  $\geq 5$  cm a 67,6 % mělo ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Delece 17p byla detekována u 26,9 % pacientů, mutace TP53 u 26,3 % pacientů, delece 11q u 36,5 % pacientů a nemutovaný IgVH gen u 68,3 % pacientů. Průměrná doba následného sledování pro primární analýzu byla 23,8 měsíce (rozmezí: 0,0 až 37,4 měsíce).

Přežití bez progresivního onemocnění (PFS) bylo hodnoceno zkoušejícími pomocí doporučených postupů IWCLL aktualizovaných NCI-WG [International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updated National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG)] v roce 2008.

Výsledky týkající se účinnosti pro PFS v době předem specifikované primární analýzy (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2017) jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Přežití bez progresy hodnocené zkoušejícím u pacientů s dříve léčenou CLL ve studii MURANO

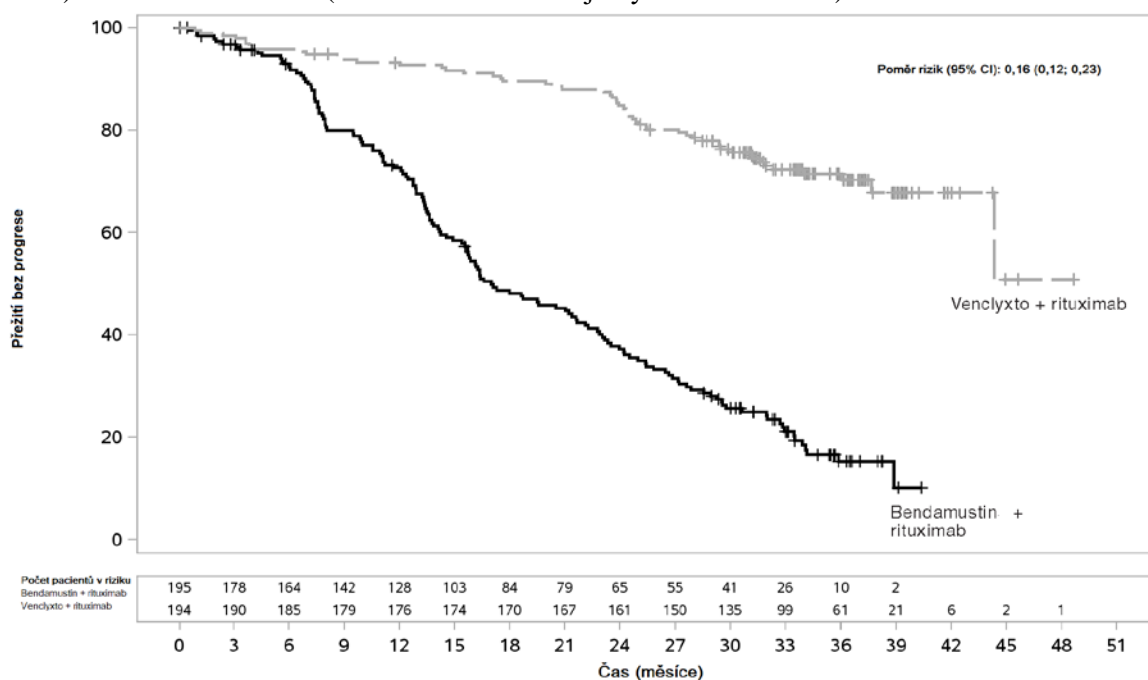
	Venetoklax + rituximab N=194	Bendamustin + rituximab N=195
Počet příhod (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
Progrese onemocnění	21	98
Úmrtí	11	16
Medián, měsíce (95% CI)	NR	17,0 (15,5; 21,6)
Poměr rizik (95% CI)	0,17 (0,11; 0,25)	
P-hodnota <sup>a</sup>	<0,0001	
12měsíční odhad PFS (95% CI)	92,7 (89,1; 96,4)	72,5 (65,9; 79,1)
24měsíční odhad PFS (95% CI)	84,9 (79,1; 90,6)	36,3 (28,5; 44,0)

CI = interval spolehlivosti; NR = nebylo dosaženo  
<sup>a</sup> Stratifikovaná P-hodnota.

Při aktualizované analýze účinnosti se všemi pacienty bez léčby (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2018 a medián sledování byl 36 měsíců) byl 36měsíční odhad PFS v ramenu venetoklax + rituximab 71,4 % [95% CI: 64,8; 78,1] a v ramenu bendamustinu + rituximab 15,2 % [95% CI: 9,1; 21]. Kaplan-Meierovy křivky PFS hodnocené zkoušejícím z aktualizované analýzy účinnosti jsou uvedeny na obrázku 1.

Celkem 130 pacientů v ramenu venetoklax + rituximab dokončilo 2 roky léčby venetoklaxem bez progresy. Ze 130 pacientů absolvovalo 92 pacientů kontrolní návštěvu 6 měsíců po léčbě. Odhadovaná četnost PFS 6 měsíců po léčbě byla 92 %.

Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresy hodnoceného zkoušejícím (intent-to-treat populace) ve studii MURANO (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2018)



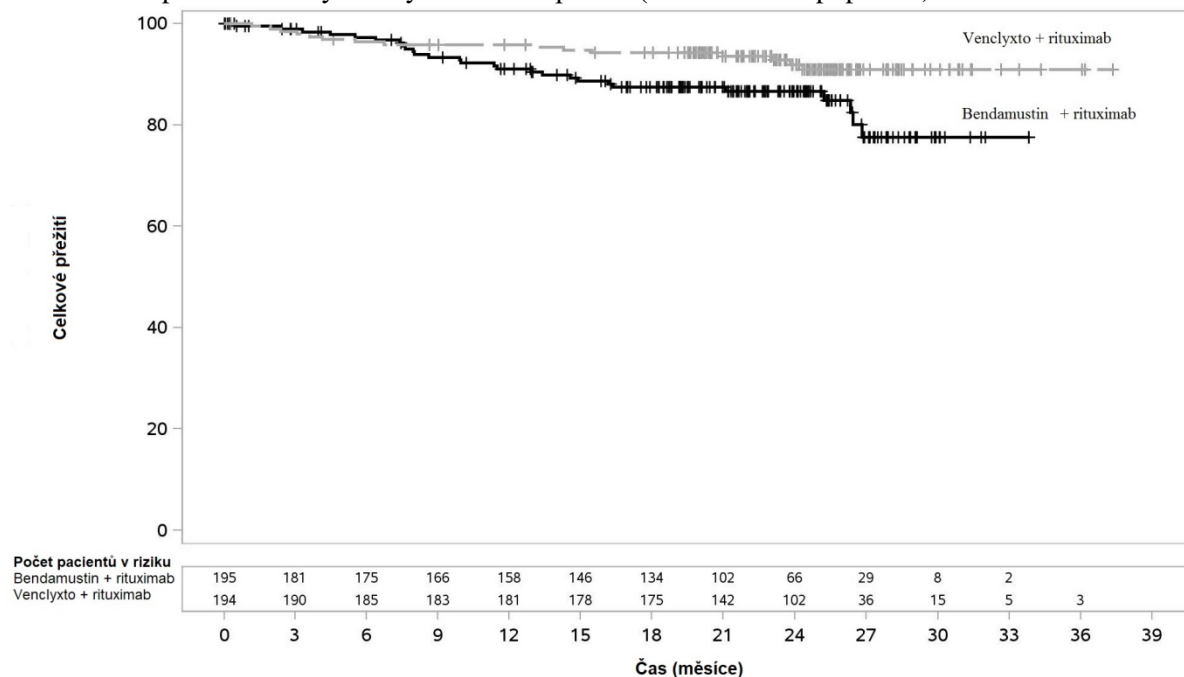
Výsledky hodnocení účinnosti pro předem specifikovanou primární analýzu (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2017) byly rovněž posouzeny nezávislou hodnotící komisí (Independent Review Committee, IRC), která prokázala statisticky významné 81% snížení rizika progresy nebo úmrtí u pacientů léčených kombinací venetoklax + rituximab (poměr rizik: 0,19 [95% CI: 0,13; 0,28], P<0,0001). Další výsledky účinnosti pro předem specifikovanou primární analýzu jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 2 a na obrázku 3.

Tabulka 5. Další výsledky týkající se účinnosti ve studii MURANO

Cílový parametr	Hodnoceno zkoušejícím		Hodnoceno IRC	
	Venetoklax + rituximab N=194	Bendamustin + rituximab N=195	Venetoklax + rituximab N=194	Bendamustin + rituximab N=195
Výskyt odpovědi				
ORR, % (95% CI)	93,3 (88,8; 96,4)	67,7 (60,6; 74,2)	92,3 (87,6; 95,6)	72,3 (65,5; 78,5)
CR+CRi, (%)	26,8	8,2	8,2	3,6
nPR, (%)	3,1	6,2	1,5	0,5
PR, (%)	63,4	53,3	82,5 <sup>a</sup>	68,2 <sup>a</sup>
Výskyt negativity MRN na konci kombinované léčby <sup>b</sup>				
Periferní krev, % (95% CI) <sup>c</sup>	62,4 (55,2; 69,2)	13,3 (8,9; 18,9)	NA	NA
Kostní dřev, % (95% CI) <sup>d</sup>	15,5 (10,7; 21,3)	1,0 (0,1; 3,7)	NA	NA
Celkové přežití <sup>e</sup>				
Počet příhod (%)	15 (7,7)	27 (13,8)		
Poměr rizik (95% CI)	0,48 (0,25; 0,90)			
Doba do další léčby leukémie				
Počet příhod (%)	23 (11,9)	83 (42,6)	NA	NA
Medián, měsíce (95% CI)	NR	26,4	NA	NA
Poměr rizik	0,19 (0,12; 0,31)		NA	
<p>CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou kostní dřev; IRC = nezávislá hodnotící komise; MRN = minimální reziduální nemoc; nPR = nodulární částečná remise; NA = není k dispozici; NR = nebylo dosaženo; ORR = celkový výskyt odpovědi (CR + CRi + nPR + PR); PR = částečná remise.</p> <p><sup>a</sup> Nesrovnalost mezi CR posuzovanou IRC a zkoušejícím byla způsobena interpretací reziduální adenopatie na CT vyšetřeních. Osmnáct pacientů ve skupině léčené kombinací venetoklax + rituximab a 3 pacienti v ramenu kombinace bendamustin + rituximab mělo negativní kostní dřev a lymfatické uzliny &lt; 2 cm.</p> <p><sup>b</sup> Minimální reziduální nemoc byla hodnocena s použitím alelovo specifické oligonukleotidové polymerázové řetězové reakce (ASO-PCR) a/nebo průtokové cytometrie. Hraniční hodnota pro negativní stav byla jedna CLL buňka na 10<sup>4</sup> leukocytů.</p> <p><sup>c</sup> Z pacientů, kteří měli k dispozici výsledky MRN testů v periferní krvi, bylo zjištěno, že 72,5 % (121/167) v ramenu venetoklax + rituximab a 20 % (26/128) v ramenu bendamustin + rituximab mělo negativní MRN.</p> <p><sup>d</sup> Z pacientů, kteří měli k dispozici výsledky MRN testů v kostní dřev, bylo zjištěno, že 76,9 % (30/39) v ramenu venetoklax + rituximab a 6,7 % (2/30) v ramenu bendamustin + rituximab mělo negativní MRN.</p> <p><sup>e</sup> Údaje o celkovém přežití ještě nejsou kompletní.</p>				

Medián DOR nebyl dosažen se střední dobou následného sledování přibližně 23,8 měsíců.

Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (intent-to-treat populace) ve studii MURANO



### Výsledky v analýzách podskupin

Přínos kombinace venetoklax + rituximab pro PFS ve srovnání s kombinací bendamustin + rituximab byl pozorován konzistentně napříč všemi podskupinami hodnocených pacientů, včetně věkové kategorie (< 65, ≥ 65 let a < 75, ≥ 75 let), předchozích linií léčby (1, > 1), uzlinové masy (< 5 cm, ≥ 5 cm), delece 17p, delece 11q, mutace TP53, mutace IgVH a rezistence versus relaps k poslední terapii (obrázek 3).

Obrázek 3. Stromový graf PFS hodnoceného zkoušejícím v podskupinách studie MURANO

Podskupiny	Bendamustin + rituximab (N=195)		Venetoklax + rituximab (N=194)		Poměr rizik	95% Wald CI	Venetoklax + rituximab lepší	Bendamustin + rituximab lepší
	Celkem n	n	Medián (měsíce)	n				
Všichni pacienti	389	195	17,0	194	NE	0,17 (0,12; 0,26)		
Delece chromozomu 17p (centrální)								
Normální	250	123	21,4	127	NE	0,19 (0,12; 0,32)		
Abnormální	92	46	15,4	46	NE	0,13 (0,05; 0,29)		
Mutace p53								
Nemutovaný	277	133	21,2	144	NE	0,15 (0,09; 0,25)		
Mutovaný	99	51	12,9	48	NE	0,19 (0,10; 0,36)		
Věková skupina 65 (let)								
< 65	186	89	15,4	97	NE	0,11 (0,06; 0,21)		
≥ 65	203	106	21,7	97	NE	0,24 (0,14; 0,41)		
Věková skupina 75 (let)								
< 75	336	171	16,4	165	NE	0,17 (0,11; 0,26)		
≥ 75	53	24	22,9	29	NE	0,23 (0,08; 0,64)		
Počet předchozích režimů								
1	228	117	16,6	111	NE	0,14 (0,08; 0,24)		
> 1	161	78	17,0	83	NE	0,24 (0,13; 0,42)		
Lymfomová masa (lymfatické uzliny s největším průměrem)								
< 5 cm	197	97	17,0	100	NE	0,13 (0,07; 0,24)		
≥ 5 cm	172	88	15,7	84	NE	0,24 (0,14; 0,40)		
Výchozí stav mutace IgVH								
Mutovaný	104	51	22,9	53	NE	0,11 (0,04; 0,31)		
Nemutovaný	246	123	15,7	123	NE	0,16 (0,10; 0,26)		
Rezistence vs. relaps na většinu předchozích terapií								
Rezistence	59	29	13,6	30	NE	0,32 (0,15; 0,70)		
Relaps	330	166	16,6	164	NE	0,14 (0,09; 0,23)		

Stav delece 17p byl stanoven na základě výsledků vyšetření z centrální laboratoře. Nestratifikovaný poměr rizik je zobrazený na ose X v logaritmické stupnici. NE = není hodnotitelné.



*Venetoklax v monoterapii v léčbě pacientů s CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53 – studie M13-982*

Bezpečnost a účinnost venetoklaxu u 107 pacientů s dříve léčenou CLL s delecí 17p byla hodnocena v multicentrické otevřené studii s jedním ramenem (M13-982). Pacienti prošli 4 až 5týdenním obdobím titrace dávky začínající na 20 mg a zvyšující se na 50 mg, 100 mg, 200 mg a konečných 400 mg jednou denně. Pacienti pak pokračovali v užívání venetoklaxu 400 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo pozorování nepřijatelné toxicity. Střední věk byl 67 let (rozmezí 37 až 85 let); 65 % tvořili muži a 97 % byli pacienti bílé rasy. Střední doba od diagnózy byla 6,8 let (rozmezí 0,1 až 32 let; N=106). Střední počet předchozích anti-CLL terapií byl 2 (rozmezí 1 až 10 terapií); 49,5 % pacientů bylo dříve léčeno nukleosidovým analogem, 38 % rituximabem a 94 % alkylační látkou (včetně 33 % léčených bendamustinem). Na počátku mělo 53 % pacientů jednu nebo více uzlin  $\geq 5$  cm a 51 % mělo ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Z celkového počtu pacientů bylo 37 % (34/91) refrakterních na fludarabin, 81 % (30/37) mělo nezmutovaný gen *IgVH* a 72 % (60/83) mělo mutaci genu *TP53*. Střední doba léčby v době hodnocení byla 12 měsíců (rozmezí 0 až 22 měsíců).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl celkový výskyt odpovědi (ORR) hodnocený Nezávislou hodnotící komisí (IRC) podle doporučených postupů IWCLL aktualizovaných NCI-WG v roce 2008. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 6. Data týkající se účinnosti jsou uvedena pro 107 pacientů k 30. dubnu 2015. Další 51 pacientů bylo zařazeno do kohorty sledující další bezpečnost. Výsledky účinnosti hodnocené zkoušejícími jsou uvedeny pro 158 pacientů k pozdějšímu datu, 10. červnu 2016. Střední doba léčby u 158 pacientů byla 17 měsíců (rozsah 0 až 34 měsíců).

Tabulka 6: Výsledky účinnosti u dříve léčených pacientů s CLL s delecí 17p (studie M13-982)

Cílový parametr	Hodnocení IRC (N=107) <sup>a</sup>	Hodnocení zkoušejícího (N=158) <sup>b</sup>
Datum hodnocení	30. duben 2015	10. červen 2016
ORR (%) (95% CI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi (%)	7	18
nPR (%)	3	6
PR (%)	69	53
DOR (měsíce, medián (95% CI))	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS (%) (95% CI)		
12měsíční odhad	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
24měsíční odhad	NA	52 (43; 61)
PFS (měsíce, medián (95% CI))	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR (měsíce, medián (rozsah))	0,8 (0,1–8,1)	1,0 (0,5–4,4)

<sup>a</sup> Jeden pacient neměl delecí 17p.  
<sup>b</sup> Zahrnuje 51 dalších pacientů z kohorty sledující další bezpečnost.  
CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou kostní dřeně; DOR = trvání odpovědi; IRC = nezávislá hodnotící komise; nPR = nodulární PR; NA = není k dispozici; NR = nebylo dosaženo; ORR = celkový výskyt odpovědi; PFS = přežití bez progresu, PR = částečná remise; TTR = čas do první odpovědi.

Minimální reziduální nemoc (MRN) byla hodnocena pomocí průtokové cytometrie u 93 ze 158 pacientů, kteří při léčbě venetoklaxem dosáhli kompletní remise (CR), kompletní remise s neúplnou obnovou kostní dřeně (CRi) nebo částečné remise (PR) s limitovaným zbývajícím onemocněním. MRN negativita byla definována jako výsledek pod 0,0001 ( $< 1$  CLL buňka na  $10^4$  leukocytů ve vzorku). Dvacet sedm procent (42/158) pacientů bylo MRN negativních v periferní krvi, včetně 16 pacientů, kteří byli MRN negativní i v kostní dřeni.

*Venetoklax v monoterapii v léčbě pacientů s CLL, u nichž selhala léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru – studie M14-032*

Účinnost a bezpečnost venetoklaxu u pacientů s CLL dříve léčených ibrutinibem nebo idelalisibem, u nichž tato terapie selhala, byly hodnoceny v otevřené, multicentrické, nerandomizované studii fáze 2 (M14-032). Pacienti dostávali venetoklax formou doporučeného rozpisu titrace dávky. Pacienti pak

pokračovali v užívání venetoklaxu 400 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo do pozorování nepřijatelné toxicity.

V době hodnocení údajů (26. červenec 2017) bylo zařazeno a venetoklaxem léčeno 127 pacientů. Z nich bylo 91 pacientů dříve léčeno ibrutinibem (rameno A) a 36 idelalisibem (rameno B). Střední věk byl 66 let (rozmezí 28 až 85 let); 70 % tvořili muži a 92 % byli pacienti bílé rasy. Střední doba od diagnózy byla 8,3 let (rozmezí 0,3 až 18,5 let; N=96). Chromozomálními aberacemi byly delecce 11q (34 %, 43/127), delecce 17p (40 %, 50/126), mutace genu *TP53* (38 %, 26/68) a nemutovaný *IgVH* (78 %, 72/92). Na počátku mělo 41 % pacientů jednu nebo více uzlin  $\geq 5$  cm a 31 % mělo ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Střední počet předchozích protinádorových terapií byl 4 (rozmezí 1 až 15) ve skupině ibrutinibu a 3 (rozmezí 1 až 11) ve skupině idelalisibu. Celkem bylo 65 % pacientů dříve léčeno nukleosidovým analogem, 86 % rituximabem, 39 % ostatními monoklonálními protilátkami a 72 % alkylační látkou (včetně 41 % předléčených bendamustinem). Střední doba léčby venetoklaxem byla v době hodnocení 14,3 měsíců (rozmezí 0,1 až 31,4 měsíců).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl ORR podle doporučených postupů IWCLL aktualizovaných NCI-WG. Hodnocení odpovědi se provádělo v 8. a 24. týdnu a poté každých 12 týdnů.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti podle hodnocení zkoušejících u pacientů, u nichž selhal inhibitor dráhy B-buněčného receptoru (studie M14-032)

	Rameno A (po selhání ibrutinibu) (N=91)	Rameno B (po selhání idelalisibu) (N=36)	Celkem (N=127)
ORR (%) (95% CI)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi (%)	10	11	10
nPR (%)	3	0	2
PR (%)	52	56	53
PFS (%) (95% CI) 12měsíční odhad 24měsíční odhad	75 (64,7; 83,2) 51 (36,3; 63,9)	80 (63,1; 90,1) 61 (39,6; 77,4)	77 (68,1; 83,4) 54 (41,8; 64,6)
PFS, měsíce, medián (95% CI)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95% CI) 12měsíční odhad	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR (měsíce, medián (rozsah))	2,5 (1,6–14,9)	2,5 (1,6–8,1)	2,5 (1,6–14,9)
Delecce 17p a/nebo mutace <i>TP53</i>			
ORR, % (95% CI)			
Ano	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Ne	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou kostní dřeně; nPR = nodulární PR; NR = nebylo dosaženo; ORR = celkový výskyt odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu; PR = částečná remise; TTR = doba do první odpovědi.			

Údaje o účinnosti dále hodnotila IRC a výsledný kombinovaný ORR byl 70 % (rameno A: 70 %; rameno B: 69 %). U jednoho pacienta (po selhání terapie ibrutinibem) bylo dosaženo úplné remise s neúplnou obnovou kostní dřeně. ORR u pacientů s delecí 17p a/nebo mutací *TP53* byl 72 % (33/46) (95% CI: 56,5; 84,0) v rameni A a 67 % (8/12) (95% CI: 34,9; 90,1) v rameni B. U pacientů bez delecce 17p a/nebo mutace *TP53* byl ORR 69 % (31/45) (95% CI: 53,4; 81,8) v rameni A a 71 % (17/24) (95% CI: 48,9; 87,4) v rameni B.

Střední OS a DOR nebylo dosaženo u střední doby sledování přibližně 14,3 měsíce v rameni A a 14,7 měsíců v rameni B.

Dvacet pět procent (32/127) pacientů mělo MRN negativní v periferní krvi, včetně 8 pacientů, kteří měli MRN negativní i v kostní dřeni.

### Starší pacienti

Ze 194 pacientů dříve léčených pro CLL, kteří dostávali kombinaci venetoklaxu a rituximabu, bylo 50 % ve věku 65 let a více.

Ze 107 pacientů, u nichž byla hodnocena účinnost ve studii M13-982, bylo 57 % ve věku 65 let a více. Ze 127 pacientů, u nichž byla hodnocena účinnost ve studii M14-032, bylo 58 % ve věku 65 let a více.

Z 296 pacientů, u nichž byla hodnocena bezpečnost ve 3 otevřených studiích v monoterapii, bylo 57 % ve věku 65 let a více.

V bezpečnosti ani účinnosti nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly mezi staršími a mladšími pacienty ve studii v kombinaci venetoklax + rituximab a ve studiích v monoterapii.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Venclyxto u všech podskupin pediatrické populace u CLL (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Maximální koncentrace venetoklaxu v plasmě byla po násobném perorálním podání dosažena 5–8 hodin po užití dávky. AUC venetoklaxu v ustáleném stavu se v rozmezí dávek 150–800 mg poměrně zvyšovala. Při dietě s nízkým příjmem tuků bylo průměrné  $C_{max}$  venetoklaxu v ustáleném stavu ( $\pm$  standardní odchylka)  $2,1 \pm 1,1$   $\mu\text{g/ml}$  a  $AUC_{24}$  byla  $32,8 \pm 16,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  při dávce 400 mg jednou denně.

### Vliv jídla

Podání s jídlem s nízkým obsahem tuků zvýšilo expozici venetoklaxu přibližně 3,4násobně a podání s jídlem s vysokým obsahem tuků zvýšilo expozici venetoklaxu 5,1–5,3násobně v porovnání s hodnotami nalačno. Doporučuje se venetoklax podávat s jídlem (viz bod 4.2).

### Distribuce

Venetoklax se vysoce váže na proteiny v lidské plasmě, přičemž nenavázaná frakce v plasmě je  $< 0,01$  v koncentračním rozmezí 1–30  $\mu\text{M}$  (0,87–26  $\mu\text{g/ml}$ ). Průměrný poměr krev:plasma byl 0,57. Populační odhad zdánlivého distribučního objemu ( $V_{d,ss}/F$ ) venetoklaxu se u pacientů pohyboval v rozmezí 256–321 l.

### Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že venetoklax se metabolizuje převážně přes cytochrom P450 CYP3A4. Jako hlavní metabolit v plasmě byl identifikován M27 s inhibiční aktivitou proti BCL-2, která je nejméně 58násobně nižší než aktivita venetoklaxu *in vitro*.

## Studie lékových interakcí in vitro

### Společné podávání se substráty CYP a UGT

Studie *in vitro* ukázaly, že venetoklax není ani inhibítozem, ani induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4 v klinicky relevantních koncentracích. Venetoklax je slabým inhibítozem CYP2C8, CYP2C9 a UGT1A1 *in vitro*, ale nepředpokládá se u něj vyvolání klinicky relevantní inhibice. Venetoklax není inhibítozem UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7.

### Společné podávání se substráty/inhibitory transportéru

Venetoklax je substrátem P-gp a BCRP a inhibítozem P-gp a BCRP a slabým inhibítozem OAT1B1 *in vitro* (viz bod 4.5). Neočekává se, že by venetoklax inhiboval OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 nebo MATE2K v klinicky relevantních koncentracích.

## Eliminace

Populační odhad eliminačního poločasů terminální fáze venetoklaxu byl přibližně 26 hodin. Venetoklax vykazuje minimální poměr akumulace 1,30–1,44. Po jednorázovém perorálním podání 200 mg radioaktivně značeného [<sup>14</sup>C]-venetoklaxu zdravým subjektům se > 99,9 % dávky vyloučilo během 9 dnů stolicí a < 0,1 % dávky bylo vyloučeno močí. Nezměněný venetoklax tvořil 20,8 % podané radioaktivní dávky vyloučené stolicí. Farmakokinetika venetoklaxu se v čase nemění.

## Zvláštní populace

### Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy zahrnující 219 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin (CrCl  $\geq$  60 a < 90 ml/min), 86 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl  $\geq$  30 a < 60 ml/min) a 217 subjektů s normální funkcí ledvin (CrCl  $\geq$  90 ml/min) bylo zjištěno, že expozice venetoklaxu u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin je podobná jako u osob s normální funkcí ledvin. Farmakokinetika venetoklaxu nebyla studována u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) ani u pacientů na dialýze (viz bod 4.2).

### Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy zahrnující 74 subjektů s lehkou poruchou funkce jater, 7 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater a 442 subjektů s normální funkcí jater bylo zjištěno, že expozice venetoklaxu u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater je podobná jako u osob s normální funkcí jater. Lehká porucha funkce jater byla definována jako normální celkový bilirubin a aspartát transamináza (AST) > horní hranice normy (ULN) nebo celkový bilirubin > 1,0 až 1,5krát ULN, středně těžkou poruchou funkce jater jako celkový bilirubin > 1,5 až 3,0krát ULN a těžká porucha funkce jater jako celkový bilirubin > 3,0 ULN.

Ve specializované studii týkající se poruchy funkce jater byly hodnoty  $C_{max}$  a AUC venetoklaxu u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A; n=6) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B; n=6) podobné jako u subjektů s normální funkcí jater, po podání jednorázové dávky 50 mg venetoklaxu. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C; n=5) byla průměrná hodnota  $C_{max}$  venetoklaxu podobná jako u subjektů s normální funkcí jater, ale AUC<sub>inf</sub> venetoklaxu bylo průměrně 2,7násobně vyšší (rozmezí: žádná změna až 5násobně vyšší) než AUC<sub>inf</sub> venetoklaxu u subjektů s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

## Vliv věku, pohlaví a tělesné hmotnosti

Na základě populační farmakokinetické analýzy bylo zjištěno, že věk, pohlaví a tělesná hmotnost nemají na clearance venetoklaxu vliv.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

K toxicitám pozorovaným ve studiích na zvířatech zkoumajících venetoklax patřilo na dávce závislé snížení počtu lymfocytů a erytrocytární hmotnosti. Oba účinky byly po vysazení venetoklaxu reverzibilní,

přičemž k obnově počtu lymfocytů došlo 18 týdnů po léčbě. Byly postiženy B- i T-buňky, ale k nejvýznamnějšímu poklesu došlo u B buněk.

Venetoklax také vyvolal nekrózu jednotlivých buněk v různých tkáních, včetně žlučníku a exokrinního pankreatu, bez průkazu narušení integrity tkáně nebo dysfunkce orgánu; tato zjištění byla co do velikosti minimální až mírná.

Přibližně po 3 měsících podávání psům venetoklax vyvolal progresivní zblednutí srsti vyvolané ztrátou melaninu v chlupcích.

#### Kancerogenita/genotoxicita

Studie kancerogenity nebyly u venetoklaxu prováděny.

Venetoklax nebyl genotoxický ve studii bakteriální mutagenity, ve studii aberace chromozomů *in vitro* ani v myším testu mikrojadér *in vivo*. Metabolit M27 byl negativní při hodnocení genotoxicity v testech bakteriální mutagenity a chromozomální aberace.

#### Reprodukční toxicita

Ve studiích fertility a časného vývoje embrya u myších samců a samic nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu. Testikulární toxicita (ztráta zárodečných buněk) byla pozorována ve všeobecných studiích toxicity u psů při expozicích 0,5- až 18násobně vyšších než expozice AUC u člověka v doporučené dávce. Reverzibilita tohoto zjištění nebyla prokázána.

Ve studiích vývoje embrya a plodu u myši byl venetoklax spojen se zvýšenou poimplantační ztrátou a sníženou hmotností plodu při expozicích rovnajících se 1,1násobku expozice AUC u člověka v doporučené dávce. U králíků byl venetoklax toxický pro matky, ale při expozicích rovnajících se 1,1násobku expozice AUC u člověka v doporučené dávce nebyl toxický pro plod.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Venclyxto 10 mg potahované tablety

##### Jádro tablety

Kopovidon (K 28)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)  
Polysorbát 80 (E 433)  
Natrium-stearyl-fumarát  
Hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)

##### Potahová vrstva

Žlutý oxid železitý (E 172)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Mastek (E 553b)

#### Venclyxto 50 mg potahované tablety

##### Jádro tablety

Kopovidon (K 28)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)  
Polysorbát 80 (E 433)

Natrium-stearyl-fumarát  
Hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)

Potahová vrstva

Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Černý oxid železitý (E 172)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Mastek (E 553b)

Venclyxto 100 mg potahované tablety

Jádro tablety

Kopovidon (K 28)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)  
Polysorbát 80 (E 433)  
Natrium-stearyl-fumarát  
Hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)

Potahová vrstva

Žlutý oxid železitý (E 172)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Mastek (E 553b)

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

Venclyxto 10 mg potahované tablety

2 roky

Venclyxto 50 mg potahované tablety

2 roky

Venclyxto 100 mg potahované tablety

3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety přípravku Venclyxto se dodávají v blistrech z PVC/PE/PCTFE a hliníkové fólie obsahujících 1, 2 nebo 4 potahované tablety.

Venclyxto 10 mg tablety

Potahované tablety jsou dodávány v krabičkách obsahujících 10 nebo 14 tablet (v blistrech po 2 tabletách).

### Venclyxto 50 mg tablety

Potahované tablety jsou dodávány v krabičkách obsahujících 5 nebo 7 tablet (v blistrech po 1 tabletě).

### Venclyxto 100 mg tablety

Potahované tablety jsou dodávány v krabičkách obsahujících 7 (v blistrech po 1 tabletě) nebo 14 tablet (v blistrech po 2 tabletách); nebo ve vícenásobném balení obsahujícím 112 tablet (4 x 28 tablet (v blistrech po 4 tabletách)).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. prosince 2016  
Datum posledního prodloužení: 6. září 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webové stránce Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Jméno a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA** (balení na 5 dnů)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Venclyxto 10 mg potahované tablety  
venetoclaxum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 10 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

10 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užijte svou dávku **ráno** s jídlem a vodou. Vypijte 1,5–2 litry vody denně.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Je třeba dodržovat všechny pokyny uvedené v příbalové informaci v bodu „Jak se přípravek Venclyxto užívá“.

Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1138/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

venclxyto 10 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA** (balení na 7 dnů)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Venclyxto 10 mg potahované tablety  
venetoclaxum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 10 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užijte svou dávku **ráno** s jídlem a vodou. Vypijte 1,5–2 litry vody denně.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Je třeba dodržovat všechny pokyny uvedené v příbalové informaci v bodu „Jak se přípravek Venclyxto užívá“.

Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1138/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

venclxyto 10 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Venclyxto 10 mg tablety  
venetoclaxum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA** (balení na 5 dnů)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Venclyxto 50 mg potahované tablety  
venetoclaxum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 50 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

5 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užijte svou dávku **ráno** s jídlem a vodou. Vypijte 1,5–2 litry vody denně.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Je třeba dodržovat všechny pokyny uvedené v příbalové informaci v bodu „Jak se přípravek Venclyxto užívá“.

Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1138/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

venclxyto 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA** (balení na 7 dnů)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Venclyxto 50 mg potahované tablety  
venetoclaxum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 50 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

7 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užijte svou dávku **ráno** s jídlem a vodou. Vypijte 1,5–2 litry vody denně.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Je třeba dodržovat všechny pokyny uvedené v příbalové informaci v bodu „Jak se přípravek Venclyxto užívá“.

Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1138/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

venclxyto 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Venclyxto 50 mg tablety  
venetoclaxum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA** (balení na 7 dnů)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Venclyxto 100 mg potahované tablety  
venetoclaxum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 100 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

7 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užijte svou dávku **ráno** s jídlem a vodou. Vypijte 1,5–2 litry vody denně.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Je třeba dodržovat všechny pokyny uvedené v příbalové informaci v bodu „Jak se přípravek Venclyxto užívá“.

Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1138/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

venclxyto 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Venclyxto 100 mg tablety  
venetoclaxum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA** (balení na 7 dnů)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Venclyxto 100 mg potahované tablety  
venetoclaxum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 100 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užijte svou dávku **ráno** s jídlem a vodou. Vypijte 1,5–2 litry vody denně.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Je třeba dodržovat všechny pokyny uvedené v příbalové informaci v bodu „Jak se přípravek Venclyxto užívá“.

Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1138/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

venclxyto 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABÍČKA** (včetně blue boxu)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Venclyxto 100 mg potahované tablety  
venetoclaxum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 100 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícenásobné balení: 112 (4 x 28) potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Je třeba dodržovat všechny pokyny uvedené v příbalové informaci v bodu „Jak se přípravek Venclyxto užívá“.

Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1138/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

venclxyto 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

**KRABIČKA** – vícenásobné balení (bez blue boxu)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Venclyxto 100 mg potahované tablety  
venetoclaxum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 100 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet  
Součást vícenásobného balení, samostatně neprodejně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užijte svou dávku každý den ve stejnou dobu s jídlem a vodou. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Je třeba dodržovat všechny pokyny uvedené v příbalové informaci v bodu „Jak se přípravek Venclyxto užívá“.

Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1138/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

venclxyto 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Venclyxto 10 mg potahované tablety**  
**Venclyxto 50 mg potahované tablety**  
**Venclyxto 100 mg potahované tablety**  
venetoclaxum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Venclyxto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Venclyxto užívat
3. Jak se přípravek Venclyxto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Venclyxto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek Venclyxto a k čemu se používá**

#### **Co je přípravek Venclyxto**

Přípravek Venclyxto je lék k léčbě nádorových onemocnění (rakoviny). Obsahuje léčivou látku venetoklax. Ten patří do skupiny léků nazývaných „BCL-2 inhibitory“.

#### **K čemu se přípravek Venclyxto používá**

Přípravek Venclyxto se používá k léčbě pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), když se onemocnění vrátilo nebo nereagovalo na jinou léčbu.

Přípravek Venclyxto Vám může být podáván v kombinaci s rituximabem nebo samotný.

CLL je typem rakoviny, která postihuje bílé krvinky nazývané lymfocyty a lymfatické (mízní) uzliny. U CLL se lymfocyty množí příliš rychle a žijí příliš dlouho, takže jich je v krvi příliš mnoho.

#### **Jak přípravek Venclyxto působí**

Přípravek Venclyxto působí blokováním tělesné bílkoviny nazývané „BCL-2“. Tato bílkovina pomáhá rakovinným buňkám přežít. Blokování této bílkoviny pomáhá zabít rakovinné buňky a snižovat jejich počet. Zpomaluje také zhoršování nemoci.

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Venclyxto užívat**

#### **Neužívejte přípravek Venclyxto jestliže:**

- jste alergický(á) na léčivou látku venetoklax nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).



- užíváte některé z níže uvedených přípravků v době zahájení léčby a během postupného zvyšování dávky (obvykle v období 5 týdnů). Je tomu tak proto, že při užívání přípravku Venclyxto s uvedenými přípravky může dojít k závažným a život ohrožujícím nežádoucím účinkům:
  - itraconazol, ketokonazol, posakonazol nebo vorikonazol k léčbě plísňových infekcí
  - klarithromycin k léčbě bakteriálních infekcí
  - ritonavir k léčbě HIV infekce

Až budete mít dávku přípravku Venclyxto zvýšenou na plnou standardní dávku, poraďte se se svým lékařem, zda uvedené přípravky již můžete znovu začít užívat.

- užíváte rostlinný přípravek obsahující třezalku tečkovanou, používanou k léčbě deprese. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Venclyxto se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Je důležité, abyste svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru informoval(a) o všech lécích, které užíváte, včetně léků vydávaných na lékařský předpis i volně prodejných léků, vitamínů a rostlinných doplňků. Váš lékař může žádat, abyste některé přípravky přestal(a) užívat, když začnete užívat přípravek Venclyxto a po dobu prvních pěti týdnů postupného zvyšování dávky na plnou standardní dávku.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Venclyxto se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte jakékoli problémy s ledvinami, protože se může zvýšit riziko nežádoucího účinku nazývaného syndrom nádorového rozpadu
- máte problémy s játry, protože to může zvýšit riziko vzniku nežádoucích účinků. Váš lékař možná bude muset snížit Vaši dávku přípravku Venclyxto
- si myslíte, že můžete mít nějakou infekci nebo jestliže trpíte nějakou dlouhodobou nebo opakovanou infekcí
- máte být očkovan(a).

Vztahuje-li se na Vás cokoli z výše uvedeného nebo nejste-li si jistý(á), poraďte se před užitím tohoto přípravku se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Syndrom nádorového rozpadu**

U některých osob se mohou vyskytnout neobvyklé hladiny některých tělních solí (například draslíku a kyseliny močové) v krvi vyvolané rychlým rozpadem nádorových buněk během léčby. Může to vést ke změnám funkce ledvin, nepravidelné činnosti srdce nebo záchvatům. Tento stav se nazývá syndrom nádorového rozpadu (TLS). Riziko TLS hrozí v prvních 5 týdnech léčby přípravkem Venclyxto.

Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra budou provádět krevní testy, aby kontrolovali TLS.

Lékař Vám rovněž může před léčbou přípravkem Venclyxto dát léky pomáhající zabránit zvýšení hladiny kyseliny močové v těle.

Pití velkého množství vody, alespoň 1,5 až 2 litry denně, pomáhá odstraňovat produkty rozpadu rakovinných buněk z těla močí a může snížit riziko rozvoje TLS (viz bod 3).

Jestliže se u Vás objeví některý z příznaků TLS uvedený v bodě 4, oznamte to ihned svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Jestliže bude u Vás existovat riziko TLS, můžete být léčen(a) v nemocnici, abyste mohl(a) v případě potřeby dostávat tekutiny do žíly, aby se mohly častěji provádět krevní testy a kontrolovat nežádoucí účinky. Zjišťuje se tak, zda můžete bezpečně pokračovat v užívání tohoto přípravku.

## **Děti a dospívající**

Přípravek Venclyxto nemají užívat děti a dospívající. Je tomu tak proto, že přípravek u těchto věkových skupin nebyl studován.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Venclyxto**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte některý z následujících přípravků, protože mohou zvýšit nebo snížit množství venetoklaxu v krvi:

- přípravky k léčbě plísňových infekcí – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol nebo vorikonazol
- antibiotika, určená k léčbě bakteriálních infekcí – ciprofloxacin, klarithromycin, erythromycin, nafcilin nebo rifampicin
- přípravky k prevenci záchvatů nebo léčbě epilepsie – karbamazepin, fenytoin
- přípravky k léčbě HIV infekce – efavirenz, etravirin, ritonavir
- přípravky k léčbě zvýšeného krevního tlaku nebo anginy pectoris – diltiazem, verapamil
- přípravky ke snížení hladin cholesterolu v krvi – kolestyramin, kolestipol, kolesevelam
- přípravek používaný k léčbě plicního onemocnění nazývaného plicní arteriální hypertenze – bosentan
- přípravek k léčbě poruchy spánku (narkolepsie) známý jako modafinil
- rostlinný přípravek známý jako třezalka tečkovaná

Váš lékař může dávku přípravku Venclyxto změnit.

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte některý z následujících přípravků, protože přípravek Venclyxto může ovlivnit, jak tyto přípravky účinkují:

- léky, které zabraňují tvorbě krevních sraženin, warfarin, dabigatran
- lék známý jako digoxin, používaný k léčbě srdečních problémů
- lék k léčbě rakoviny známý jako everolimus
- lék k prevenci odmítnutí orgánu známý jako sirolimus
- léky ke snížení hladin cholesterolu v krvi známé jako statiny

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Patří sem i přípravky vydávané bez lékařského předpisu, rostlinné přípravky a doplňky. Je tomu tak proto, že přípravek Venclyxto může ovlivnit působení některých jiných přípravků. Rovněž tak některé jiné přípravky mohou ovlivnit působení venetoklaxu.

## **Přípravek Venclyxto s jídlem a pitím**

Během užívání přípravku Venclyxto nekonzumujte výrobky obsahující grapefruity, pomerančovník hořký nebo čínskou hvězdicu (karambolu) – nejezte je, nepijte jejich šťávu (džus) ani neužívejte potravinové doplňky, které by je mohly obsahovat. Je tomu tak proto, že mohou zvýšit množství přípravku Venclyxto v krvi.

## **Těhotenství**

- Během užívání tohoto přípravku nesmíte otěhotnět. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Přípravek Venclyxto by se během těhotenství neměl používat. Nejsou k dispozici žádné informace o bezpečnosti venetoklaxu u těhotných žen.

## **Antikoncepce**

- Ženy v plodném věku musí během léčby a po dobu nejméně 30 dnů po jejím ukončení používat vysoce účinný způsob antikoncepce, aby zabránily otěhotnění. Pokud používáte hormonální antikoncepční pilulky nebo tělíška, musíte používat také bariérovou metodu antikoncepce (např. kondomy), protože přípravek Venclyxto může ovlivnit účinek hormonálních antikoncepčních pilulek nebo tělíšek.
- Pokud během užívání tohoto přípravku otěhotníte, ihned informujte svého lékaře.

## **Kojení**

Během užívání tohoto přípravku nekojte. Není známo, zda léčivá látka přípravku Venclyxto přechází do mateřského mléka.

## **Plodnost**

Přípravek Venclyxto může podle studií na zvířatech způsobit neplodnost u mužů (nízký nebo nulový počet spermií). Může to ovlivnit Vaši schopnost počít dítě. Než zahájíte léčbu přípravkem Venclyxto, poraďte se se svým lékařem o uchování spermií.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Po užití přípravku Venclyxto můžete cítit únavu, která může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo používat nástroje či obsluhovat stroje.

## **3. Jak se přípravek Venclyxto užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Kolik se užívá**

Léčbu přípravkem Venclyxto zahájíte nízkou dávkou užívanou po dobu 1 týdne. Váš lékař bude po dobu následujících 4 týdnů dávku postupně zvyšovat až na plnou standardní dávku. Během prvních 4 týdnů budete dostávat každý týden nové balení.

- Zahajovací dávka je 20 mg (dvě 10mg tablety) jednou denně po dobu 7 dnů.
- Dávka bude zvýšena na 50 mg (jedna 50mg tableta) jednou denně po dobu 7 dnů.
- Dávka bude zvýšena na 100 mg (jedna 100mg tableta) jednou denně po dobu 7 dnů.
- Dávka bude zvýšena na 200 mg (dvě 100mg tablety) jednou denně po dobu 7 dnů.
- Dávka bude zvýšena na 400 mg (čtyři 100mg tablety) jednou denně po dobu 7 dnů.
  - Pokud dostáváte přípravek Venclyxto samotný, budete dále denní dávku 400 mg, což je dávka standardní, užívat tak dlouho, jak bude třeba.
  - Pokud dostáváte přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem, budete dostávat denní dávku 400 mg po dobu 24 měsíců.

Dávku, kterou užíváte, bude možná třeba upravit kvůli nežádoucím účinkům. Správnou dávku Vám poradí Váš lékař.

### **Jak se přípravek Venclyxto užívá**

- Tablety užívejte s jídlem každý den v přibližně stejnou dobu.
- Tablety spolkněte celé a zapijte sklenicí vody.
- Tablety nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte.
- Během prvních 5 týdnů léčby je třeba tablety užívat ráno, aby bylo možno případně provádět potřebná vyšetření krve.

Jestliže budete po užití přípravku Venclyxto zvracet, neberte si v daný den žádnou další dávku. Další předepsanou dávku si vezměte následující den v obvyklou dobu. Pokud máte s užíváním tohoto přípravku problémy, poraďte se se svým lékařem.

### **Pijte hodně vody**

Při užívání přípravku Venclyxto je během prvních 5 týdnů léčby velmi důležité pít hodně vody. Pomůže to odstraňovat produkty rozpadu rakovinných buněk z krve močí.

Dva dny před zahájením užívání přípravku Venclyxto byste měl(a) začít pít alespoň 1,5 až 2 litry vody denně. Do tohoto množství můžete započítat i nealkoholické a bezkofeinové nápoje, ale vylučte nápoje obsahující šťávu z grapefruitů, hořkého pomeranče nebo čínské hvězdice (karamboly). V den

zahájení léčby přípravkem Venclyxto pokračujte v pití alespoň 1,5 až 2 litrů vody. Stejně množství vody (alespoň 1,5 až 2 litry denně) pijte dva dny před zvýšením dávky a v den jejího zvýšení.

Pokud si Váš lékař bude myslet, že Vám hrozí riziko TLS, můžete být léčen(a) v nemocnici, abyste mohl(a) v případě potřeby dostávat nitrožilně tekutiny navíc, podstupovat častější vyšetření krve a být pod kontrolou pro případ nežádoucích účinků. Je to kvůli tomu, aby se zjistilo, zda můžete v užívání tohoto přípravku bezpečně pokračovat.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Venclyxto, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více přípravku Venclyxto, než jste měl(a), sdělte to ihned svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, nebo jděte ihned do nemocnice. Tablety a tuto příbalovou informaci vezměte s sebou.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Venclyxto**

- Pokud ještě neuplynulo 8 hodin od doby, kdy přípravek obvykle užíváte, vezměte si jej co nejdříve.
- Pokud již od doby, kdy přípravek obvykle užíváte, uplynulo více než 8 hodin, dávku přípravku si v daný den neberte. Následující den se vraťte k obvyklému rozpisu dávkování.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.
- Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

#### **Nepřestávejte přípravek Venclyxto užívat**

Tento přípravek nepřestávejte užívat, dokud Vám Váš lékař neřekne. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se můžete setkat s následujícími závažnými nežádoucími účinky:

#### **Syndrom nádorového rozpadu** (časté – mohou postihnout až 1 z 10 osob)

Přípravek Venclyxto přestaňte užívat a vyhledejte ihned lékařskou pomoc, jestliže se u Vás objeví některý z příznaků TLS:

- horečka nebo zimnice
- nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení
- zmatenost
- dušnost
- nepravidelná činnost srdce
- tmavá nebo zakalená moč
- neobvyklá únava
- bolest svalů nebo nepříjemný pocit v kloubech
- křeče nebo záchvaty
- bolest a napětí (roztažení) břicha

#### **Nízký počet bílých krvinek (neutropenie)** (velmi časté – mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

Váš lékař Vám bude během léčby přípravkem Venclyxto kontrolovat počet krvinek. Nízký počet bílých krvinek může zvýšit riziko infekce. Příznaky mohou zahrnovat horečku, zimnici, slabost nebo zmatenost, kašel, bolest nebo pálení při močení. Některé infekce mohou být závažné a mohou vést k úmrtí. Pokud během užívání tohoto přípravku zpozorujete známky infekce, ihned informujte svého lékaře.

**Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, informujte svého lékaře:**

#### **Velmi časté**

- zánět plic
- infekce horních cest dýchacích – příznaky zahrnují rýmu, bolest v krku nebo kašel
- průjem
- nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení
- zácpa
- únava

Vyšetření krve rovněž může prokázat:

- nízký počet červených krvinek
- nižší počet bílých krvinek nazývaných lymfocyty
- vyšší hladinu draslíku
- vyšší hladinu soli nazývané fosfát (elektrolyt) v těle
- nižší hladinu vápníku

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závažná infekce krve (sepsy)
- infekce močových cest
- nízký počet bílých krvinek s horečkou (febrilní neutropenie)

Vyšetření krve rovněž může prokázat:

- vyšší hladinu kreatininu
- vyšší hladinu močoviny

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Venclyxto uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Venclyxto obsahuje**

Léčivou látkou je venetoclaxum.

- Venclyxto 10 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 10 mg.
- Venclyxto 50 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 50 mg.
- Venclyxto 100 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 100 mg.

Dalšími složkami jsou:

- V jádru tablety: kopovidon (K 28), polysorbát 80 (E 433), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341), natrium-stearyl-fumarát.

V potahové vrstvě tablety:

- Venclyxto 10 mg potahované tablety: žlutý oxid železitý (E 172), polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350 (E 1521), mastek (E 553b).
- Venclyxto 50 mg potahované tablety: žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350 (E 1521), mastek (E 553b).
- Venclyxto 100 mg potahované tablety: žlutý oxid železitý (E 172), polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350 (E 1521), mastek (E 553b).

### **Jak přípravek Venclyxto vypadá a co obsahuje toto balení**

Potahovaná tableta přípravku Venclyxto 10 mg je světle žlutá, kulatá, o průměru 6 mm, s písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „10“ na druhé straně.

Potahovaná tableta přípravku Venclyxto 50 mg je béžová, podlouhlá, dlouhá 14 mm, s písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „50“ na druhé straně.

Potahovaná tableta přípravku Venclyxto 100 mg je světle žlutá, podlouhlá, dlouhá 17,2 mm, s písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „100“ na druhé straně.

Tablety přípravku Venclyxto jsou dodávány v blistrech, které jsou zabaleny do krabiček následujícím způsobem:

Venclyxto 10 mg potahované tablety:

- 10 tablet (5 blistrů, každý s 2 tabletami)
- 14 tablet (7 blistrů, každý s 2 tabletami)

Venclyxto 50 mg potahované tablety:

- 5 tablet (5 blistrů, každý s 1 tabletou)
- 7 tablet (7 blistrů, každý s 1 tabletou)

Venclyxto 100 mg potahované tablety:

- 7 tablet (7 blistrů, každý s 1 tabletou)
- 14 tablet (7 blistrů, každý s 2 tabletami)
- 112 (4 x 28) tablet (4 krabičky po 7 blistrech, každý se 4 tabletami).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

### **Výrobce**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**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 Polska 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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

**Chcete-li si tuto příbalovou informaci poslechnout, nebo chcete-li si vyžádat její kopii v <Braillově písmu>, <velkým tiskem> nebo <ve formě audionahrávky>, kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.**