República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3646-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 26 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-62796116-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-62796116-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A., solicita la aprobación de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VENCLETAX / VENETOCLAX Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VENETOCLAX 50 mg – 100 mg; aprobada por Certificado Nº 58.111.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ABBVIE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VENCLETAX / VENETOCLAX Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VENETOCLAX 50 mg – 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-36119588-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-36119609-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 58.111, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-62796116-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.26 09:52:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.26 09:52:19 -03'00'

abbvie

A.N.M.A.T. FOLIO 85 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

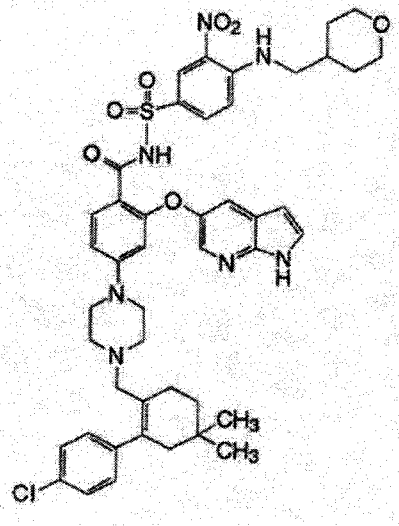
VENCLEXTA™

VENETOCLAX 10 mg, 50 mg y 100 mg - Comprimidos recubiertos

Vía de administración oral - Venta Bajo Receta Archivada

DESCRIPCIÓN:

Venetoclax es un inhibidor selectivo de la proteína BCL-2. Es un sólido de color amarillo claro a amarillo oscuro con la fórmula empírica $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$ y un peso molecular de 868,44. Venetoclax tiene una solubilidad acuosa muy baja. Venetoclax se describe químicamente como 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4- dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida) y tiene la siguiente estructura química:



COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de VENCLEXTA 10 mg contiene: 10 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28 66,6 mg, Polisorbato 80 5,8 mg, Dióxido de silicio coloidal anhidro 1,9 mg, Fosfato cálcico dibásico anhidro 21,2 mg, Estearil fumarato sódico 0,5 mg, Opadry II 85F32450 Amarillo 4,2 mg* y Agua Purificada c.s.p.

** Opadry II 85F32450 Amarillo contiene:. Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350, Talco y Óxido de hierro amarillo E 172.*

Cada comprimido recubierto de VENCLEXTA 50 mg contiene: 50 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28 333,4 mg, Polisorbato 80 29,2 mg, Dióxido de silicio coloidal anhidra 9,6 mg, Fosfato cálcico dibásico anhidro 106,2 mg, Estearil fumarato sódico 2,6 mg y Opadry II 85F97497 Beige 21,2 mg* y Agua Purificada c.s.p.

** Opadry II 85F97497 Beige contiene: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350, Talco y Óxido de hierro amarillo E 172, Óxido de hierro rojo y Óxido de hierro negro.*

Cada comprimido recubierto de VENCLEXTA 100 mg contiene: 100 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28 666,6 mg, Polisorbato 80 58,3 mg, Dióxido de silicio coloidal anhidro 18,9 mg, Fosfato cálcico dibásico anhidro 212,3 mg, Estearil fumarato sódico 5,3 mg, Opadry II 85F32450 Amarillo 42,5 mg* y Agua Purificada c.s.p.

** Opadry II 85F32450 Amarillo contiene: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350, Talco y Óxido de hierro amarillo E 172*

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 86 MESA DE ENTRADA

INDICACIONES Y USOS

Leucemia linfocítica crónica

Venclexta está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) *o con linfoma linfocítico pequeño (LLP)* con *o sin* deleción 17p, que han recibido al menos una terapia previa.

Leucemia mieloide aguda

Venclexta está indicado en combinación con un agente hipometilante (azacitdina o decitabina) o en combinación con dosis bajas de citarabina para pacientes de 75 años o mayores, que han sido recientemente diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA), o pacientes que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia de inducción intensiva.

**** Esta indicación se aprueba con una aprobación acelerada de FDA basado en las tasas de respuesta. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.***

Código ATC L01XX

DOSIS Y ADMINISTRACION

Régimen de dosis recomendado

Leucemia linfocítica crónica

Evaluar los factores específicos del paciente para el nivel de riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) y proporcionar hidratación profiláctica y anti-hiperuricémica a los pacientes antes de la primera dosis de VENCLEXTA para reducir el riesgo de SLT [ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones].

La dosis de VENCLEXTA deberá ser administrada de acuerdo con un esquema incremental semanal hasta llegar a la dosis diaria recomendada de 400 mg durante un período de 5 semanas como se muestra en la Tabla 1. El esquema de dosis incremental de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga tumoral (citorreducción) y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Instruir a los pacientes para ingerir los comprimidos de VENCLEXTA con una comida y agua a aproximadamente la misma hora cada día. Los comprimidos de VENCLEXTA deberán ser tragados enteros y sin masticar, moler o romper antes de tragarlos.

Tabla 1. Esquema de dosificación para la fase incremental

Semana	VENCLEXTA - Dosis diaria
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 y por encima de	400 mg

[illegible]ack inicial brinda las primeras 4 semanas de VENCLEXTA según el esquema incremental. Una vez que el esquema incremental se completa, la dosis de 400 mg es suministrada en frascos de 100 mg *[ver Presentación y Conservación)]*.

VENCLEXTA en combinación con Rituximab: Inicie la administración de rituximab luego de que el paciente ha completado el escalonamiento con VENCLEXTA (see Table 1) y haya recibido la dosis de 400 mg de VENCLEXTA por 7 días. Los pacientes deben continuar con VENCLEXTA 400 mg una vez por día por 24 meses desde el día 1 del ciclo 1 de Rituximab.

VENCLEXTA como monoterapia: La dosis recomendada de VENCLEXTA es 400 mg una vez al día después de que el paciente haya completado el escalonamiento inicial. Venetoclax se debe tomar vía oral una vez por día hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Leucemia mieloide aguda

La dosis de VENCLEXTA depende del agente con el cual se combine.

El esquema de dosificación de VENCLEXTA (incluyendo la fase incremental) se muestra en la Tabla 2. Iniciar el agente hipometilante o las dosis bajas de citarabina en el día 1.

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 87 MESA DE ENTRADAS

Tabla 2. Esquema de dosificación para la fase incremental en pacientes con LMA

Día	*[Venetoclax] Dosis diaria*	
1	*100 mg*	
2	*200 mg*	
3	*400 mg*	
4 y por encima de	*400 mg cuando la dosificación es en combinación con un agente hipometilante (azacitdina o decitabina)*	*600 mg cuando la dosificación es con dosis bajas de citarabina*

Venetoclax en combinación con un agente hipometilante o dosis bajas de citarabina, deberá ser continuado hasta observar la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Evaluación del riesgo y profilaxis para síndrome de lisis tumoral (SLT):

Pacientes tratados con VENCLEXTA pueden desarrollar SLT. Ver la sección correspondiente debajo para detalles específicos sobre el manejo.

Leucemia linfocítica crónica/ Linfoma linfocítico pequeño

VENCLEXTA puede causar una reducción rápida del tumor y por lo tanto posee un riesgo de SLT en las 5 semanas iniciales de la fase incremental. Los cambios químicos en la sangre pueden ocurrir rápidamente dentro de las 6 a 8 hs luego de la primera dosis de Venclexta y en cada incremento de dosis.

El riesgo de SLT se basa en múltiples factores, incluyendo la carga tumoral y comorbilidades. Realizar evaluaciones de la carga tumoral, incluyendo evaluación radiográfica (por ejemplo, tomografía computada), realizar análisis de sangre (creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo y calcio) a todos los pacientes y corregir anormalidades preexistentes previas al inicio del tratamiento con VENCLEXTA. La función renal reducida (clearance de creatinina [CrCl] <80 ml/min) aumenta el riesgo. El riesgo puede disminuir a medida que la carga tumoral disminuye con el tratamiento con VENCLEXTA *[ver Advertencias y precauciones* y Uso en Poblaciones Especiales*]*.

La Tabla 3 a continuación describe la profilaxis recomendada en SLT y el monitoreo durante el tratamiento con VENCLEXTA basado en la determinación de la carga tumoral a partir de datos de ensayos clínicos.

Tabla 3. Profilaxis recomendada de SLT basada en la carga tumoral a partir de datos de ensayos clínicos (considerar todas las comorbilidades del paciente antes de la determinación final de la profilaxis y el programa de monitoreo).

Carga Tumoral		Profilaxis		Evaluaciones de Sangre en Laboratorio[c,d]
		Hidratación[a]	Agentes antihiperuricémicos	Ajuste y frecuencia de las evaluaciones
Baja	Todos los LN <5 cm y ALC <25 x 10^9 / L	Oral (1.5-2 L)	Alopurinol[b]	Paciente ambulatorio Pre-dosis, 6 a 8 horas, y a las 24 horas -de la primera dosis de 20 mg y 50 mg Pre-dosis a las dosis posteriores del esquema incremental.
Media	Cualquier LN de 5 cm a LN <10 cm o ALC ≥ 25 x 10^9 / L	Oral (1.5-2 L) y considerar adicional intravenoso	Alopurinol	Paciente ambulatorio Pre-dosis, 6 a 8 horas, 24 horas de la primera dosis de 20 mg y 50 mg Pre-dosis en las dosis posteriores del esquema incremental. Considere la posibilidad de hospitalización para pacientes con CrCl <80 ml / min a primera dosis de 20 mg y 50 mg; ver más abajo para el monitoreo en el hospital
Alto	Cualquier LN ≥10 cm o ALC ≥ 25 x 10^9 / L y Cualquier LN ≥5 cm	Oral (1.5-2 L) e intravenoso (150-200 mL/hs si es tolerado)	Alopurinol; considerar Rasburicasa si el ácido úrico base esta elevado.	En el hospital a primera dosis de 20 mg y 50 mg Pre-dosis, 4, 8,12 y 24 horas. Para pacientes ambulatorios con dosis posteriores del esquema incremental. Pre-dosis , 6 a 8 horas, 24 horas

ALC = recuento absoluto de linfocitos; LN = ganglio linfático.
[a] Administrar la hidratación intravenosa para cualquier paciente que no pueda tolerar la hidratación oral.
[b] Comenzar Alopurinol o inhibidor de la xantina oxidasa 2 a 3 días antes de la iniciación de VENCLEXTA.
[c] Evaluar la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina); revisar en tiempo real.

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 88 MESA DE ENTRADAS

[d] Para los pacientes con riesgo de SLT, (basado en carga tumoral, cambios de laboratorio observados consistentes con SLT, o comorbilidades (Ver Advertencias y Precauciones) supervisar la química sanguínea a las 6 a 8 horas y a las 24 horas en cada dosis posterior del esquema incremental.

Profilaxis para síndrome de lisis tumoral

Leucemia linfocítica crónica

Llevar adelante las medidas profilácticas listadas debajo. Emplear medidas más intensivas (incluyendo hospitalización) a medida que el riesgo general se incrementa:

- *Hidratación: Asegurar una hidratación adecuada antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA y a lo largo de la fase incremental, especialmente el primer día de cada dosis incremental. Administrar fluidos intravenosos según corresponda basado en el riesgo general de SLT o para aquellos que no puedan mantener una hidratación oral adecuada.*
- *Agentes antihiperuricémicos: Administrar agentes reductores de ácido úrico (por ej., alopurinol) a pacientes con niveles de ácido úrico elevado o con riesgo de SLT. Comenzar 2-3 días antes del inicio del tratamiento con VENCLEXTA; considerar continuar a lo largo de la fase incremental.*
- *Evaluaciones de laboratorio:*
  - *Predosis: Para todos los pacientes, realizar análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA para evaluar la función renal y corregir anormalidades preexistentes. Reevaluar los análisis de sangre antes de iniciar cada dosis incremental subsecuente con VENCLEXTA.*
  - *Postdosis: Para pacientes con riesgo de SLT, monitorear los análisis de sangre a las 6-8 horas y a las 24 horas luego de iniciado el tratamiento con VENCLEXTA. Corregir rápidamente las anormalidades electrolíticas. No administrar la próxima dosis hasta que se hayan evaluado los resultados de los análisis de sangre de las 24 horas. Seguir el mismo esquema de monitoreo cuando se comienza cada dosis de 50 mg y luego para pacientes que continúen en riesgo, a dosis incrementales subsecuentes.*
- *Hospitalización: En base a las evaluaciones médicas, algunos pacientes, especialmente aquellos con alto riesgo de SLT, pueden requerir hospitalización en el día de la primera dosis de VENCLEXTA para una profilaxis más intensiva y monitoreo durante las primeras 24 horas. Considerar la hospitalización para dosis incrementales subsecuentes basadas en la reevaluación del riesgo.*

Leucemia mieloide aguda

Llevar adelante las medidas profilácticas listadas debajo:

- *Todos los pacientes deberán tener un recuento de glóbulos blancos $< 25 \times 10^9$/l antes de comenzar con VENCLEXTA y se podrá requerir citorreducción previa al tratamiento.*
- *Todos los pacientes deberán recibir medidas profilácticas incluyendo adecuada hidratación y agentes antihiperuricémicos antes de comenzar con la primera dosis y durante la fase incremental.*
- *Realizar análisis de sangre (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corregir anormalidades preexistentes antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA.*
  - *Monitorear los análisis de sangre para SLT a predosis, a las 6 a 8 horas luego de cada nueva dosis durante la fase incremental y a las 24 horas después de alcanzar la dosis final.*
- *Para pacientes con factores de riesgo para SLT (por ej. blastos circulantes, alta carga de leucemia con afectación de médula ósea, niveles elevados de LDH pretratamiento, o función renal reducida) se deberán considerar medidas adicionales, incluyendo un mayor monitoreo de laboratorio y dosis inicial reducida de VENCLEXTA.*

Modificaciones de dosis basadas en toxicidades:

Leucemia linfocítica crónica/ linfoma linfocítico pequeño

Puede requerirse interrupción de la administración y/o reducción de dosis. Ver 4 para modificaciones de dosis en caso de toxicidad hematológica y otras toxicidades relacionadas con VENCLEXTA, y la Tabla 5 para dosis. Para pacientes que han tenido una interrupción de dosis mayor a 1 semana durante las primeras 5 semanas de fase incremental o mayor a 2 semanas cuando están en la dosis diaria de 400 mg, reevaluar el riesgo de SLT para determinar si es necesaria la reiniciación con una dosis reducida (por ej., todos o algunos niveles del esquema de dosis incremental) *[ver Dosis y administración]*.

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

Tabla 4. Modificaciones de dosis recomendadas para toxicidades[a]

Evento	Ocurrencia	Acción
Síndrome de lisis tumoral		
Cambios en la química sanguínea o síntomas sugestivos de SLT	Cualquiera	Suspender la dosis del día siguiente En caso de resolver dentro de las 24-48 horas desde la última dosis, reanudar en la misma dosis.
		Para cualquier cambio en la química sanguínea que requiera más de 48 horas para resolverse, reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 5) *[ver Dosis y administración]*.
		Para cualquier evento de SLT clínico,[b] reanudar a una dosis reducida luego de la resolución (ver 5) *[ver Dosis y Administración]*.
Toxicidades no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 ó 4	1ra ocurrencia	Interrumpir VENCLEXTA. Una vez que la toxicidad ha vuelto a Grado 1 o a nivel basal, se puede reanudar la terapia con VENCLEXTA en la misma dosis. No se requiere modificación de dosis.
	2da y subsecuentes ocurrencias	Interrumpir VENCLEXTA. Seguir los lineamientos para reducción de dosis de la tabla 4 cuando se reanuda el tratamiento con VENCLEXTA luego de la resolución. A criterio del médico puede que se produzca una reducción de la dosis mayor.
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia grado 3 ó 4 con infección o fiebre; o toxicidades hematológicas grado 4 (excepto linfopenia) *[ver Advertencias y precauciones]*	1ra ocurrencia	Interrumpir VENCLEXTA. Para reducir los riesgos de infecciones asociadas a neutropenia, pueden administrarse factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) conjuntamente con VENCLEXTA si está clínicamente indicado. Una vez que la toxicidad ha vuelto a Grado 1 o a nivel basal, se puede reanudar la terapia con VENCLEXTA en la misma dosis.
	2da y subsecuentes ocurrencias	Interrumpir VENCLEXTA. Considerar el uso de G-CSF si está clínicamente indicado. Seguir los lineamientos para reducción de dosis de la tabla 5 cuando se reanuda el tratamiento con VENCLEXTA luego de la resolución. A criterio del médico puede que se produzca una reducción de la dosis mayor.

Considerar la discontinuación de VENCLEXTA en pacientes que requieren reducciones de dosis a menos de 100 mg durante más de 2 semanas.
[a] Las reacciones adversas se han agrupado utilizando NCI CTCAE versión 4.0.
[b] SLT clínico se definió como SLT de laboratorio con consecuencias clínicas tales como la insuficiencia renal aguda, arritmias cardiacas y muerte súbita y / o convulsiones.

Tabla 5. Modificación de dosis para toxicidad durante el tratamiento con VENCLEXTA

Dosis durante la interrupción, mg	Dosis de reinicio, mg [a]
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

[a] Continuar la dosis reducida durante 1 semana antes del incremento de la dosis.

Leucemia mieloide aguda

Monitorear los recuentos sanguíneos frecuentemente hasta la resolución de las citopenias. El manejo de algunas reacciones adversas [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS] puede requerir interrupciones de dosis o discontinuación permanente de VENETOCLAX. La Tabla 6 muestra los lineamientos para modificación de dosis para toxicidades hematológicas.

Nicolás Ferreri
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

Tabla 6. Modificaciones de dosis recomendadas para toxicidades[a]

Evento	*Ocurrencia*	*Acción*
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia de grado 4 con o sin fiebre o infección; o trombocitopenia de grado 4 [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES]	*Evento previo a alcanzar la remisión*	*Hacer una transfusión de hemoderivados, administrar profilaxis y tratamiento antiinfeccioso según indicación clínica.* *En la mayoría de las instancias, VENETOCLAX y agente hipometilante o ciclos de dosis bajas de citarabina no se deberán interrumpir debido a citopenias previas a alcanzar la remisión.*
	Primer evento luego de alcanzar la remisión y por una duración de al menos 7 días	*Retrasar el ciclo subsecuente del tratamiento con VENETOCLAX y agente hipometilante o dosis bajas de citarabina y monitorear los recuentos sanguíneos.* *Puede administrarse factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está clínicamente indicado para neutropenia. Una vez que se ha resuelto la toxicidad a grado 1 o 2, el tratamiento con VENETOCLAX puede ser reanudado en la misma dosis en combinación con agente hipometilante o dosis bajas de citarabina.*
	Eventos subsecuentes en ciclos posteriores a alcanzar la remisión y durante 7 días o más	*Retrasar el ciclo subsecuente del tratamiento con VENETOCLAX y agente hipometilante o dosis bajas de citarabina y monitorear los recuentos sanguíneos.* *Puede administrarse (G-CSF) si está clínicamente indicado para neutropenia. Una vez que la toxicidad se ha resuelto a grado 1 o 2, el tratamiento con VENETOCLAX puede ser reanudado en la misma dosis y la duración reducida en 7 días para cada ciclo subsecuente.*
[a]Se establecieron grados de reacciones adversas usando NCI CTCAE versión 4.0.		

Modificaciones de dosis para uso con inhibidores de la CYP3A fuertes o moderados o inhibidores de la P-gp:
La Tabla 7 describe la contraindicación de VENCLEXTA o la modificación de la dosis basada en el uso concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A o un inhibidor de la P-gp [consulte Interacciones con los medicamentos] al inicio, durante o después de la fase de aceleración.
Reanude la dosis de VENCLEXTA que se usó antes del uso concomitante de un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A o un inhibidor de gpP 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor [ver Dosificación y administración e Interacciones de drogas].

Tabla 7. Manejo de interacciones potenciales de VENCLEXTA con inhibidores de la CYP3A

Inhibidores	Inicio y fase incremental		Dosis diaria regular (luego de la fase incremental)[a]
Posaconazol	LMA	Día 1 – 10 mg Día 2 – 20 mg Día 3 – 50 mg Día 4 – 70 mg	Reducir la dosis de VENCLEXTA a 70 mg.
	LLC	Contraindicado	
Inhibidor potente de la CYP3A	LLC	Contraindicado	Reducir la dosis de VENCLEXTA a 100 mg o menos.
	LMA	Día 1 – 10 mg Día 2 – 20 mg Día 3 – 50 mg Día 4 – 100 mg o menos	
Inhibidor moderado de la CYP3A	Reducir la dosis de VENCLEXTA en al menos un 50%		
[a]En pacientes con LLC, evitar el uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A. Considerar medicamentos			

Nicolás Ferreri
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

alternativos o reducir la dosis de VENCLEXTA como se describe en la Tabla 7.

Dosis olvidada: Si el paciente olvida una dosis de VENCLEXTA dentro de las 8 horas del tiempo en el que usualmente la toma, el paciente deberá tomar la dosis olvidada tan pronto como sea posible y reanudar el esquema de dosificación diario normal. Si un paciente olvida una dosis por más de 8 horas, el paciente no deberá tomar la dosis olvidada y deberá reanudar el esquema de dosificación usual al día siguiente. Si el paciente vomita luego de recibir la dosis, no deberá tomar otra dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescripta se deberá tomar en el horario habitual.

CONTRAINDICACIONES

En pacientes con LLC, el uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores potentes de la CYP3A al inicio y durante la fase incremental está contraindicado ***debido a la posibilidad de un mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral*** *[ver Dosis y administración e Interacciones medicamentosas].*

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de lisis tumoral: Ha ocurrido síndrome de lisis tumoral, incluyendo eventos fatales ***y fallas renales que requieren diálisis***, en pacientes que tenían una carga tumoral elevada cuando se los trató con VENCLEXTA *[ver Reacciones adversas].*

VENCLEXTA puede causar una reducción rápida del tumor y por lo tanto posee un riesgo de SLT en el inicio y durante la fase incremental. Cambios en electrolitos consistentes con SLT que requieren un manejo rápido pueden producirse dentro de las 6-8 horas luego de primera dosis de VENCLEXTA y en cada incremento de dosis.

El riesgo de SLT contínuose base en múltiples factores, incluyendo carga tumoral (Tabla 2) y comorbilidades. La función renal reducida aumenta más el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo para los pacientes y deberán recibir profilaxis adecuada para SLT, incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitorear los análisis de sangre y manejar las anormalidades de manera rápida. Interrumpir la administración de ser necesario. Utilizar medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) a medida que aumenta el riesgo en general *[ver Dosis y administración)].*

El uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax y puede incrementar el riesgo de SLT al inicio y durante la fase incremental y pueden requerirse ajustes de dosis de Venetoclax *[ver Dosis y administración e Interacciones medicamentosas].*

Neutropenia: ***En paciente con LLC,*** se han producido neutropenia grado 3 o 4 en pacientes tratados con VENCLEXTA en el estudio de combinación con rituximab (GO28667 / MURANO) y en estudios de monoterapia [ver REACCIONES ADVERSAS].

Los recuentos basales de neutrófilos empeoraron en el 97% al 100% de los pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina o citarabina en dosis bajas. La neutropenia puede recurrir con ciclos de terapia posteriores.

Monitorear los recuentos sanguíneos completos durante todo el período de tratamiento. Se recomiendan interrupciones de dosis o reducciones de dosis para la neutropenia grave. Considere medidas de apoyo que incluyan antibióticos para cualquier signo de infección y uso de factores de crecimiento (p. Ej., G-CSF) [ver Dosis y administración, Contraindicaciones, Interacciones medicamentosas y Propiedades Farmacológicas]

Vacunación: La seguridad y eficacia de la vacunación con vacunas vivas atenuadas durante o luego del tratamiento con VENCLEXTA no han sido estudiadas. Las vacunas vivas no deberán ser administradas durante el tratamiento con VENCLEXTA y de allí en más hasta la recuperación de las células B.

Toxicidad embrio-fetal: Basándose en su mecanismo de acción y los resultados en animales, VENCLEXTA puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio embriofetal realizado en ratones, la administración de Venetoclax a las hembras preñadas, a exposiciones equivalentes a la observada en los pacientes con la dosis recomendada de 400 mg al día, resultó en la pérdida posterior a la implantación y la disminución del peso fetal. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usan VENCLEXTA. Asesorar a las mujeres con capacidad reproductiva para evitar el embarazo durante el tratamiento. Si se utiliza VENCLEXTA durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma VENCLEXTA, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto [*ver Uso en poblaciones específicas*].

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otras drogas sobre VENCLEXTA

Venetoclax es metabolizado principalmente por la CYP3A4/5.

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanco
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

Inhibidores fuertes o moderados de CYP3A o inhibidores de la P-gp

El uso concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A o un inhibidor de la P-gp aumenta la C_{max} y el ABC_{inf} de venetoclax [VER Farmacología clínica), lo que puede aumentar las toxicidades de VENCLEXTA, incluido el riesgo de SLT [VER Advertencias y precauciones].

El uso concomitante con un fuerte inhibidor de CYP3A al inicio y durante la fase de aceleración en pacientes con LLC / LLP está contraindicado [ver Contraindicaciones].

En pacientes con LLC que toman una dosis diaria constante (después de la fase de aceleración), considere medicamentos alternativos o ajuste la dosis de VENCLEXTA y vigile estrechamente los signos de toxicidad de VENCLEXTA [VER Posología y administración].

En pacientes con LMA, ajuste la dosis de VENCLEXTA y monitoree estrechamente para detectar signos de toxicidad por VENCLEXTA [VER Posología y administración].

Reanude la dosis de VENCLEXTA que se usó antes del uso concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A o un inhibidor de P-gp 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor [VER Posología y administración].

Evite los productos de toronja, naranjas de Sevilla y fruta de estrella durante el tratamiento con VENCLEXTA, ya que contienen inhibidores de CYP3A.

Inductores de CYP3A fuertes o moderados

El uso concomitante con un inductor de CYP3A fuerte disminuye la Cmáx y la AUCinf de venetoclax [VER Farmacología clínica], lo que puede disminuir la eficacia de VENCLEXTA. Evite el uso concomitante de VENCLEXTA con inductores fuertes de CYP3A o inductores moderados de CYP3A.

Efectos de VENCLEXTA sobre otras drogas

Warfarina: En un estudio de interacción droga-droga en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de Venetoclax con 5 mg de Warfarina resultó en un incremento de entre 18% a 28% en la C_{max} y la ABC ∞ de R-Warfarina y S-Warfarina. Como Venetoclax no fue dosificado en estado estacionario, se recomienda que la tasa normalizada internacional (INR) sea monitoreada cercanamente en pacientes recibiendo Warfarina.

Sustratos de P-gp: Los datos in vitro sugieren que Venetoclax tiene potencial de inhibición de sustratos de P-gp a niveles de dosis terapéuticas en el intestino. Por lo tanto, la coadministración de sustratos de P-gp de índice terapéutico estrecho (por ejemplo, Digoxina, Everolimus y Sirolimus) con VENCLEXTA debe ser evitada. Si es necesario utilizar un sustrato de la P-gp de índice terapéutico estrecho, se debe administrar al menos 6 horas antes de VENCLEXTA.

REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes eventos adversos serios son tratados con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Síndrome de lisis tumoral *[ver Advertencias y precauciones]*
- Neutropenia *[ver Advertencias y precauciones]*

Como los ensayos clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de eventos adversos observadas en los ensayos clínicos de la droga no pueden ser comparadas directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otras drogas y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

MURANO (GO28667): La seguridad de VENCLEXTA en combinación con rituximab versus bendamustina en combinación con rituximab se evaluó en un ensayo abierto de fase 3 aleatorizado en pacientes con LLC que habían recibido al menos un tratamiento previo. En el momento del análisis de los datos, la duración media de la exposición fue de 22 meses en el brazo de venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de bendamustina + rituximab

Las ***discontinuaciones*** debidas a eventos adversos ocurrieron en el 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Las reducciones de dosis debidas a eventos adversos ocurrieron en el 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Las interrupciones de dosis debidas a eventos adversos ocurrieron en el 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa más común que condujo a la modificación de la dosis de venetoclax fue la neutropenia.

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

Tabla 8. Resumen de reacciones adversas reportadas con una incidencia de ≥10% y ≥5% más alta para todos los grados o ≥2% más alta para el grado 3 o 4 en pacientes tratados con VENCLEXTA más rituximab en comparación con bendamustina más rituximab

	Venetoclax + Rituximab N=194		Bendamustina + Rituximab N=188	
Clasificación por orgános y sistema	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados%	Grado 3 o 4%
Trastornos de la sangre y el Sistema linfático				
Neutropenia	65 (muy común)	62	50	44
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40 Muy común	3	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	39 (muy común)	2	23	2
Infecciones del tracto respiratorio inferior[a]	18	2	10	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético[a]	19	1	13	0
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Síndrome de lisis tumoral	3 (Común)	3	1	1

Basado en el perfil de seguridad existente de VENCLEXTA, otras reacciones adversas (todos los grados) reportadas en el brazo de venetoclax + rituximab de MURANO incluyen:

Trastornos de la sangre y el Sistema linfático: anemia (16%), trombocitopenia (15%), neutropenia febril (4%).

Trastornos gastrointestinales: nauseas (21%), constipación (14%), dolor abdominal (13%), mucositis (10%), vómitos (8%)

Trastornos respiratorios: tos (22%)

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: fatiga (22%), pirexia (15%)

Trastornos de la piel: exantema (13%)

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso: cefalea (11%), insomnio (11%)

Infecciones e infestaciones: neumonía (10%)

Anormalidades de laboratorio

Durante el tratamiento con VENCLEXTA como agente único, después de la finalización del tratamiento de combinación venetoclax + rituximab, las reacciones adversas más frecuentes de todos los grados (≥ 10%) fueron infecciones del tracto respiratorio superior (21%), diarrea (19%), neutropenia (16%) e infección del tracto respiratorio inferior (11%); las reacciones adversas grado 3 o 4 más comunes (≥2% pacientes) fueron neutropenia (12%) y anemia (3%).

Tabla 9. Empeoramientos o nuevas anormalidades de laboratorio comunes (≥10%) que se producen en ≥5% (cualquier grado) o ≥2% (grados 3 ó 4) de las incidencias más elevadas con VEN+R comparado con B+R

	VENCLEXTA + Rituximab N=194		Bendamustina + Rituximab N=188	
Anormalidades de laboratorio	Todos los grados[a] (%)	Grado 3 ó 4 (%)	Todos los grados[a] (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Hematología				
Leucopenia	89	46	81	35
Linfopenia	87	56	79	55
Neutropenia	86	64	84	59
Química				
Hipocalcemia	62	5	51	2
Hiperfosfatemia	57	14	35	4
AST/SGOT incrementada	46	2	31	3
Hiperuricemia	36	36	33	33

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

Fosfatasa alcalina incrementada	35	1	20	1
Hiperbilirrubinemia	33	4	26	3
Hiponatremia	30	6	20	3
Hipopotasemia	29	6	18	3
Hiperpotasemia	24	3	19	2
Hipernatremia	24	1	13	0
Hipoglucemia	16	2	7	0
[a] Incluye empeoramientos o nuevas anormalidades de laboratorio o con empeoramientos desde estado basal desconocido				

Experiencia de ensayos clínicos: La seguridad del agente único VENCLEXTA en la dosis diaria recomendada de 400 mg luego de un esquema de dosis incremental fue evaluada en 352 pacientes con LLC tratada previamente a partir de dos ensayos de fase 2 y un ensayo de fase 1.En el conjunto de datos agrupados, la edad promedio de estos pacientes fue de 66 años (rango: 29 a 85 años), 95% eran de raza blanca y 69% eran hombres. El número promedio de terapias previas fue 3 (rango: 1 a 12) y la duración promedio del tratamiento al momento del análisis de datos fue de aproximadamente 10,3 meses (rango: 0 a 34,1 meses); aproximadamente 46% de los pacientes [illegible]bieron VENCLEXTA por más de 48 semanas.

Las reacciones adversas más comunes (≥20%) de cualquier grado fueron neutropenia, diarrea, náusea, anemia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia y fatiga.

Fueron reportadas reacciones adversas serias no relacionadas con la progresión de la enfermedad en el 43,8% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥2%) fueron neumonía y neutropenia febril.

Se produjeron discontinuaciones debidas a reacciones adversas no relacionadas con la progresión en 9% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune.

Los ajustes a la dosificación por reacciones adversas se produjeron en 13% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que conducen a ajustes en las dosis fueron neutropenia, neutropenia febril, y trombocitopenia.

Las reacciones adversas reportadas en 3 ensayos de pacientes con LLC tratada previamente utilizando el agente único VENCLEXTA fueron presentadas en la Tabla 10.

Tabla 10. Reacciones adversas[a] reportadas en ≥10% (cualquier grado) o ≥5% (grado 3 ó 4) de los pacientes con LLC (Monoterapia con Venclexta)

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Cualquier grado (%) N=240	Grado 3 ó 4 (%) N=240
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia[b]	50	45
	Anemia[c]	33	18
	Trombocitopenia[d]	29	20
	Linfopenia[e]	11	7
	Neutropenia febril	6	6
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	3
	Náuseas	42	1
	Dolor abdominal[a]	18	3
	Vómitos	16	1
	Constipación	16	<1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	32	4
	Edema[a]	22	2
	Pirexia	18	<1
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	36	1
	Neumonía[a]	14	8
	Infección del tracto respiratorio inferior[a]	11	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético[a]	29	2
	Artralgia	12	<1

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	18	<1
	Mareos[a]	14	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	0
	Disnea	13	1
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	Exantema[a]	18	<1
A) tasas de reacciones adversas reportadas en la tabla incluyen a todos los eventos adversos reportados sin considerar la causalidad; b) disminución del recuento de neutrófilos; c) disminución de la hemoglobina; d) disminución del recuento de plaquetas			

Anormalidades de laboratorio

Tabla 11. Reacciones adversas reportadas en ≥10% (cualquier grado) o ≥5% (grado ≥3) de los pacientes con LLC tratado previamente (monoterapia con VENCLEXTA)

Anormalidades de laboratorio	Todos los grados[a] (%) N=352	Grado 3 ó 4 (%) N=352
Hematología		
Leucopenia	89	42
Neutropenia	87	63
Linfopenia	74	40
Anemia	71	26
Trombocitopenia	64	31
Química		
Hipocalcemia	87	12
Hiperglicemia	67	7
Hiperpotasemia	59	5
AST incrementada	53	3
Albúmina disminuida-Hipoalbuminemia	49	2
Hipofosfatemia	45	11
Hiponatremia	40	9
[a]Incluye empeoramientos o nuevas anormalidades de laboratorio, o empeoramiento desde estado basal desconocido.		

Experiencia de los ensayos clínicos sobre LMA

La seguridad de VENCLEXTA (dosis diaria de 400 mg) en combinación con azacitidina [n=67], o decitabina [n=13] y VENCLEXTA (dosis diaria 500 mg) en combinación con dosis bajas de citarabina (n=61) está basada en dos ensayos no aleatorizados de pacientes con LMA recientemente diagnosticada [ver ESTUDIOS CLÍNICOS]. Las medianas de duración de la exposición para pacientes ingiriendo VENCLEXTA en combinación con azacitidina y decitabina fueron de 6,5 meses (rango: 0,1 a 31,9 meses) y 8,4 meses (rango: 0,5 a 22,3 meses), respectivamente. La mediana de duración de la exposición para pacientes ingiriendo VENCLEXTA en combinación con dosis bajas de citarabina fue de 3,9 meses (rango: 0,2 a 29,2 meses).

M14-358

VENCLEXTA en combinación con azacitidina

Las reacciones adversas más frecuentes (≥30%) de cualquier grado fueron náuseas, diarrea, trombocitopenia, constipación, neutropenia, edema periférico, neutropenia febril, vómitos, fatiga y neumonía.

Fueron reportadas reacciones adversas serias en el 75% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥5%) fueron neutropenia febril y neumonía (excluyendo hongos), sepsis (excluyendo hongos), insuficiencia respiratoria y síndrome de disfunción de múltiples órganos.

La incidencia de mortalidad asociada a eventos adversos del fármaco fue del 1,5% en los 30 días posteriores al inicio del tratamiento. Ninguna reacción tuvo una incidencia de ≥2%.

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

Se produjeron discontinuaciones debido a eventos adversos en el 21% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes que condujeron a la discontinuación de la droga (≥2%) fueron neutropenia febril y neumonía.

Se produjeron interrupciones de dosificación debido a eventos adversos en el 61% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis (≥5%) fueron neutropenia febril, disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

Se produjeron reducciones de dosificación debido a reacciones adversas en el 12% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a reducción de dosis (≥5%) fue el recuento disminuido de neutrófilos.

VENCLEXTA en combinación con decitabina

Las reacciones adversas más frecuentes (≥30%) de cualquier grado fueron trombocitopenia, neutropenia febril, náuseas, constipación, fatiga, neumonía, diarrea, neutropenia, vómitos y edema periférico.

Fueron reportadas reacciones adversas serias en el 85% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥5%) fueron neutropenia febril, neumonía, diarrea, fatiga, celulitis e infección localizada.

Las interrupciones debidas a reacciones adversas ocurrieron en el 38% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción del fármaco (≥5%) fue la neumonía (excluyendo el hongo).

Se produjeron interrupciones de dosificación debido a eventos adversos en el 62% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis (≥5%) fueron neutropenia febril, disminución del recuento de neutrófilos y neumonía.

Se produjeron reducciones de dosificación debido a eventos adversos en el 15% de los pacientes. No se reportaron eventos para más de un paciente. La reacción adversa más frecuente que llevó a la reducción de dosis (≥5%) fue la neutropenia.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes con LMA recientemente diagnosticada usando VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina se presentan en las tablas siguientes (Tabla 12 y Tabla 13).

Tabla 12. Reacciones adversas reportadas en ≥30% (cualquier grado) o ≥5% (grado 3 ó 4) de pacientes con LMA tratados con [Venetoclax] en combinación con azacitidina

Reacción adversa por sistema corporal	Cualquier grado (%) N=67	Grado 3 ó 4 (%) N=67
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia[a]	49	45
Neutropenia[b]	49	49
Neutropenia febril	36	36
Anemia[c]	30	30
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	58	1
Diarrea	54	3
Constipación	49	3
Vómitos	40	0
Dolor Abdominal	22	4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	46	1
Fatiga	36	7
Pirexia	21	3
Caquexia	0	0
Sindrome de disfunción multiorgánica	6	6
Infecciones e infestaciones		
Neumonía[b]	27	25

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Director Técnico
AbbVie S.A.

Sepsis	*13*	*13*
Infecciones del tracto urinario	*16*	*6*
Cellulitis	*6*	*0*
Infecciones localizadas	*0*	*0*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.		
Dolor de Espalda	*15*	*0*
Mialgia	*10*	*0*
Desordenes del Sistema Nervioso		
Mareo	*28*	*1*
Piel y desórdenes cutáneos		
Rash	*33*	*1*
Desordenes respiratorios, toráxicos y mediastinales		
Tos	*25*	*0*
Hipoxia	*18*	*6*
[illegible]r orofaríngeo	*9*	*0*
Desordenes Vasculares		
Hemorragia	*46*	*7*
Hipotensión	*21*	*6*
Hipertensión	*12*	*7*
Reacciones adversas clasificadas según los criterios de terminología común del NCI para eventos adversos versión 4.0. *[a]Incluye múltiples términos de reacciones adversas.*		

Tabla 13. Reacciones adversas reportadas en ≥30% (cualquier grado) o ≥5% (grado 3 ó 4) de pacientes con LMA tratados con [Venetoclax] en combinación con decitabina

Reacción adversa por sistema corporal	*Cualquier grado (%) N=13*	*Grado 3 ó 4 (%) N=13*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia[a]	*54*	*54*
Neutropenia[b]	*38*	*38*
Neutropenia febril	*69*	*69*
[illegible]nia[c]	*15*	*15*
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	*46*	*0*
Diarrea	*38*	*8*
Constipación	*62*	*0*
Vómitos	*23*	*0*
Dolor Abdominal	*46*	*0*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	*31*	*0*
Fatiga	*62*	*15*
Pirexia	*31*	*0*
Caquexia	*8*	*8*
Síndrome de disfunción multiorgánica	*0*	*0*
Infecciones e infestaciones		
Neumonía[b]	*46*	*31*
Sepsis	*46*	*46*

Nicolás Ferrari
Farmacéutico Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

Infecciones del tracto urinario	*23*	*0*
Cellulitis	*15*	*8*
Infecciones localizadas	*8*	*8*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.		
Dolor de Espalda	*31*	*0*
Mialgia	*31*	*0*
Desordenes del Sistema Nervioso		
Mareo	*46*	*0*
Piel y desórdenes cutáneos		
Rash	*31*	*0*
Desordenes respiratorios, toráxicos y mediastinales		
Tos	*38*	*0*
Hipoxia	*15*	*6*
Dolor orofaringeo	*31*	*0*
Desordenes Vasculares		
Hemorragia	*46*	*0*
Hipotensión	*31*	*0*
Hipertensión	*15*	*8*

Reacciones adversas clasificadas según los criterios de terminología común del NCI para eventos adversos versión 4.0.
[a] Incluye múltiples términos de reacciones adversas.

Anormalidades de laboratorio

La Tabla 14 describe las anormalidades de laboratorio frecuentes reportadas a lo largo del tratamiento que fueron nueva apariciones o empeoramientos desde el estado basal.

Tabla 14. Nueva aparición o empeoramiento de las anormalidades de laboratorio reportadas con VENCLEXTA en ≥40% (cualquier grado) o ≥10% (grado 3 ó 4) de los pacientes con LMA tratados con VENCLEXTA en combinación con un agente hipometilante

	VENCLEXTA en combinación con azacitidina		*VENCLEXTA en combinación con decitabina*	
Anormalidades de laboratorio	*Todos los grados[a] (%) N=84*	*Grado 3 ó 4[b] (%) N=84*	*Cualquier grado[a] (%) N=31*	*Grade 3 ó 4[b] (%) N=31*
Hematología				
Neutropenia	*100*	*100*	*100*	*100*
Leucopenia	*100*	*98*	*100*	*100*
Plaquetopenia	*91*	*78*	*83*	*83*
Linfopenia	*88*	*73*	*100*	*92*
Anemia	*57*	*57*	*69*	*69*
Química				
Hiperglucemia	*75*	*12*	*69*	*0*
Hipocalcemia	*58*	*7*	*85*	*0*
Hipoalbuminemia	*52*	*4*	*38*	*8*
Hipopotasemia	*49*	*7*	*46*	*0*
Hiponatremia	*49*	*4*	*38*	*0*
Hipofosfatemia	*46*	*15*	*23*	*8*
Hiperbilirrubinemia	*45*	*9*	*46*	*15*
Hipomagnesemia	*21*	*0*	*54*	*8*

[a] Incluye anormalidades de laboratorio que eran nuevas o que eran empeoramientos, o que eran empeoramientos desde estado basal desconocidos.

Nicolás Ferrari
Farmacéutico Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Apoderada Técnica
AbbVie S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 99 MESA DE ENTRADAS

M14-387

Venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina

Las reacciones adversas más frecuentes (≥30%) de cualquier grado fueron náuseas, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia febril, neutropenia, diarrea, fatiga, estreñimiento y disnea.

Se notificaron reacciones adversas graves en el 95% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥5%) fueron neutropenia febril, sepsis (excluyendo hongos), hemorragia, neumonía (excluyendo hongos) e infección relacionada con el dispositivo.

La incidencia mortalidad asociada a eventos adversos a la droga fue del 4.9% en los 30 días posteriores al inicio del tratamiento, sin que la reacción tuviera una incidencia de ≥2%.

Las discontinuaciones debidas a reacciones adversas ocurrieron en el 33% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del fármaco (≥2%) fueron hemorragia y sepsis (excluyendo hongos).

Las interrupciones de la dosis debidas a reacciones adversas ocurrieron en el 52% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de la dosis (≥5%) fueron trombocitopenia, neutropenia y neutropenia febril.

Las reducciones de la dosis debidas a reacciones adversas ocurrieron en el 8% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que llevó a la reducción de la dosis (≥2%) fue la trombocitopenia.

LMA recibiendo VENCLEXTA en combinación con dosis bajas de citarabina se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Reacciones adversas reportadas en ≥30% (cualquier grado) o ≥5% (grado 3 ó 4) de pacientes con LMA tratados con [Venetoclax] en combinación con dosis bajas de citarabina

Reacción adversa por sistema corporal	*Cualquier grado (%) N=82*	*Grado 3 ó 4 (%) N=82*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia[a]	*59*	*59*
Neutropenia[b]	*46*	*46*
Neutropenia febril	*46*	*44*
Anemia[c]	*26*	*26*
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	*64*	*2*
Diarrea	*44*	*3*
Constipación	*33*	*0*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	*44*	*10*
Infecciones e infestaciones		
Sepsis	*20*	*18*
Neumonía[b]	*18*	*16*
Infección relacionada con el dispositivo	*13*	*11*
Infección del tracto urinario	*8*	*7*
Decrecimiento del apetito	*28*	*7*
Desordenes respiratorios		
Disnea	*31*	*3*
Desordenes vasculares		
Hemorragia	*49*	*15*
Hipotensión	*21*	*7*
Hipertensión	*15*	*8*

Reacciones adversas clasificadas según los criterios de terminología común del NCI para eventos adversos versión 4.0.
[a]Incluye múltiples términos de reacciones adversas.

Anormalidades de laboratorio

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Director Técnico
AbbVie S.A.

La Tabla 16 describe las anormalidades de laboratorio frecuentes reportadas a lo largo del tratamiento que fueron nueva apariciones o empeoramientos desde el estado basal.

Tabla 16. Nueva aparición o empeoramiento de las anormalidades de laboratorio reportadas con [Venetoclax] en ≥40% (cualquier grado) o ≥10% (grado 3 ó 4) de los pacientes con LMA tratados con [Venetoclax] en combinación con dosis bajas de citarabina

Anormalidades de laboratorio	*Todos los grados[a] (%) N=61*	*Grado 3 ó 4[a] (%) N=61*
Hematología		
Plaquetopenia	*100*	*96*
Neutropenia	*96*	*96*
Leucopenia	*96*	*96*
Linfopenia	*93*	*66*
Anemia	*61*	*59*
Química		
Hiperglucemia	*85*	*8*
Hipocalcemia	*79*	*16*
Hiponatremia	*62*	*11*
Hiperbilirrubinemia	*57*	*3*
Hipoalbuminemia	*59*	*5*
Hipopotasemia	*51*	*21*
Hipofosfatemia	*56*	*20*
Hipomagnesemia	*46*	*0*
Creatinina de sangre alta	*46*	*3*
Bicarbonato de sangre bajo	*41*	*0*

[a] Incluye anormalidades de laboratorio que eran nuevas o que eran empeoramientos, o que eran empeoramientos desde estado basal desconocidos.

Síndrome de lisis tumoral (SLT): Es muy importante identificar el riesgo de síndrome de lisis tumoral cuando se inicia el tratamiento con VENCLEXTA. En los ensayos iniciales Fase 1 de hallazgo de dosis, que tenían una fase incremental corta (2-3 semanas) y una dosis inicial más alta, la incidencia del SLT fue del 12% (9/77; 4 SLT de laboratorio, 5 SLT clínicos), incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda, 1 requiriendo diálisis.

El riesgo de SLT fue reducido luego de la revisión del régimen de dosificación y la modificación de la profilaxis y las medidas de monitoreo [ver Dosis y administración]. En los ensayos clínicos de Venetoclax, los pacientes con algún nódulo linfático medible ≥10 cm o aquéllos con un ALC ≥25 x 10^9/l y algún nódulo linfático medible ≥5 cm fueron hospitalizados para posibilitar una hidratación más intensiva y monitorear el primer día de dosificación de 20 mg y de 50 mg durante la fase incremental.

En 168 pacientes con LLC comenzando con una dosis diaria de 20 mg e incrementándola durante 5 semanas hasta una dosis diaria de 400 mg en los estudios M13-982 y M14-032, la tasa de SLT fue del 2%. Todos los eventos, aún aquellos que alcanzaron los criterios de SLT de laboratorio (anormalidades de laboratorio que llegaron a ≥2 del siguiente criterio dentro de las 24 horas con respecto a la otra: potasio >6mmol/l, ácido úrico >476 µmol/l, calcio <1,75 mmol/l o fósforo >1,5 mmol/l), fueron reportados como eventos SLT y ocurrieron en pacientes que tenían nódulos linfáticos ≥5 cm y ALC ≥25 x 10^9/l. Todos los eventos se resolvieron dentro de los 5 días. No se observaron en estos pacientes SLT con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita y/o convulsiones. Todos los pacientes tenían CrCl ≥50 ml/min.

MURANO: En el estudio abierto y aleatorizado de fase 3 (MURANO), la incidencia de SLT fue del 3% (6/194) en pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que se inscribieron 77/389 pacientes en el estudio, el protocolo se modificó para incluir las medidas de profilaxis y monitoreo de SLT descritas en la sección Dosis y administración [ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN]. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de inicio escalonado de VENCLEXTA y se resolvieron en dos días. Los seis pacientes completaron la aceleración y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de VENCLEXTA. No se observó SLT clínica en pacientes que siguieron el programa actual de dosificación de 5 semanas y las medidas de monitorización y profilaxis SLT descritas en la sección Dosis y administración [ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN]. Las tasas de grado ≥3 anormalidades de laboratorio relevantes para SLT fueron hipercalemia 1%, hiperfosfatemia 1% e hiperuricemia 1%.

Neutropenia - MURANO: La neutropenia es un riesgo identificado con el tratamiento VENCLEXTA. En el estudio MURANO, se informó

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

neutropenia en el 61% (todos los grados) de los pacientes en el brazo de venetoclax + rituximab. El 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentaron interrupción de dosis y el 3% de los pacientes suspendieron venetoclax debido a la neutropenia. Grado 3 de neutropenia se reportó en el 32% de los pacientes y neutropenia de grado 4 en el 26% de los pacientes. La duración media de la neutropenia de grado 3 o 4 fue de 8 días (rango: 1-712 días). Las complicaciones clínicas de la neutropenia, incluida la neutropenia febril, grado ≥3 y las infecciones graves se produjeron a una tasa menor en pacientes tratados con venetoclax + brazo de rituximab en comparación con las tasas notificadas en pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril 4% versus 10% ≥3 infecciones 18% versus 23%, infecciones graves 21% versus 24%.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo:

Resumen del riesgo: No existen datos disponibles en el uso de VENCLEXTA en mujeres embarazadas. En base a la toxicidad observada en ratones, VENCLEXTA puede tener efectos sobre el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. En ratones, VENCLEXTA fue fetotóxico a exposiciones 1,2 veces la exposición clínica humana basado en el ABC a la dosis humana de 400 mg diarios. Si VENCLEXTA es utilizado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando VENCLEXTA, la paciente deberá ser advertida sobre el riesgo potencial al feto.

Riesgo de base en la población general de Estados Unidos de defectos de nacimiento importantes es del 2% al 4% y el de abortos espontáneos es del 15% al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos - *Datos en animales:* En estudios de desarrollo embriofetal, VENCLEXTA fue administrado a ratones y conejos preñados durante el período de organogénesis. En ratones, VENCLEXTA estuvo asociado con pérdida post-implantación incrementada y peso corporal fetal disminuido a 150 mg/kg/día (exposiciones maternas de aproximadamente 1,2 veces la exposición ABC humana en la dosis recomendada). No se observó teratogenicidad tanto en ratones como en conejos.

Lactancia:

Resumen del riesgo: No hay datos sobre la presencia de VENCLEXTA en la leche humana, los efectos de VENCLEXTA sobre el lactante o los efectos de VENCLEXTA sobre la producción de leche. Debido a que numerosas drogas son excretadas en la leche humana y debido a que el riesgo de reacciones adversas serias en niños pequeños lactantes por VENCLEXTA es desconocido, advertir a las mujeres que están amamantando que discontinúen el amamantamiento durante el tratamiento con VENCLEXTA.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Prueba de embarazo: Las mujeres con potencial reproductivo deberán someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA *[ver Uso en poblaciones específicas]*.

Anticoncepción: Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VENCLEXTA y durante al menos 30 días después de la última dosis.

Infertilidad: En base a los hallazgos en animales, la fertilidad del hombre puede verse comprometida con el tratamiento con VENCLEXTA *[ver Toxicología preclínica]*.

Uso pediátrico: La seguridad y la eficacia de VENCLEXTA en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico: De los 106 pacientes tratado previamente con LLC con deleción p17 que fueron evaluados para eficacia, el 57% tenían ≥65 años de edad y el 17% de los pacientes tenían ≥75 años de edad. De los 240 pacientes con LLC evaluados para seguridad a partir de 3 ensayos abiertos, 58 % eran pacientes de ≥65 años de edad y 17% tenían ≥75 años de edad. No se requiere ajuste de dosis específico para pacientes de edad avanzada (edad ≥65 años). No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad o eficacia entre los pacientes <65 años de edad y los ≥65 años de edad en el estudio de combinación con rituximab y los estudios de monoterapia.

Insuficiencia renal: Los pacientes con función renal reducida (CrCl <80 ml/min) pueden requerir una profilaxis más intensiva y monitoreo para reducir el riesgo de SLT cuando inician el tratamiento con VENCLEXTA *[ver Dosis y administración)]*. No se realizaron ensayos clínicos específicos en sujetos con insuficiencia renal. Menos del 0,1% de la dosis radioactiva de VENCLEXTA fue detectada en la orina. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl ≥30 ml/min) basado en los resultados de los análisis farmacocinéticos de la población *[ver Farmacología clínica]*. No se ha determinado una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl <30 ml/min) o pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática: No se realizaron ensayos clínicos específicos en sujetos con insuficiencia hepática, no obstante un estudio de equilibrio de masa en humanos mostró que Venetoclax se elimina por vía hepática. Aunque no se recomienda ajuste de la dosis en

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada en base a los resultados del análisis farmacocinético de la población [*ver Farmacología Clínica*], una tendencia de aumento de los eventos adversos se observó en pacientes con insuficiencia hepática moderada; se debe hacer un seguimiento de estos pacientes más de cerca en busca de signos de toxicidad durante el inicio y el período de escalamiento de dosis. No se ha determinado una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática severa.

TOXICOLOGIA PRECLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: No se han conducido estudios de carcinogenicidad con Venetoclax.

Venetoclax no resultó mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacterial (Ames) *in vitro*, no indujo a aberraciones numéricas o estructurales en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* utilizando linfocitos de sangre periférica humana, y no fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratón *in vivo* a dosis hasta 835 mg/kg. El metabolito M27 fue negativo para actividad genotóxica en Ames in vitro *y en ensayos de aberración cromosómica.*

Se realizaron estudios de desarrollo embrionario temprano y fertilidad en ratones macho y hembra. Estos estudios evaluaron el apareamiento, fertilización y desarrollo embrionario mediante implantación. No hubo efectos de Venetoclax sobre los ciclos de celo, apareamiento, fertilidad, cuerpos lúteos, implantes uterinos o embriones vivos por cría a concentraciones de hasta 600 mg/kg/día. Sin embargo, existe un riesgo para la fertilidad del hombre basado en la toxicidad testicular (pérdida de célula germinal) observada en perros a todos los niveles de dosis examinados a exposiciones de 0,5 veces la exposición de ABC a la dosis recomendada en humanos.

Toxicología y/o farmacología animal: En perros, Venetoclax causó necrosis de células individuales en varios tejidos, incluyendo vesícula biliar y páncreas exócrino, sin evidencia de alteración de la integridad del tejido o disfunción de un órgano; estos hallazgos fueron mínimos a leves en magnitud. Luego de un período de dosificación de 4 semanas y subsecuente período de recuperación de 4 semanas, una necrosis mínima de células individuales aún estaba presente en algunos tejidos y no se había observado reversibilidad luego de períodos prolongados de dosificación o recuperación.

Además, luego de aproximadamente 3 meses de dosificación diaria en perros, Venetoclax causó una decoloración blanca progresiva del pelaje debido a pérdida de melanina en el pelo.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de VENCLEXTA se estableció en un estudio abierto, no controlado, ensayo clínico multicéntrico de 106 pacientes con LLC con deleción de 17p que habían recibido al menos un tratamiento previo. En el estudio, la deleción de 17p se confirmó en muestras de sangre periférica de pacientes utilizando "Vysis CLL FISH sonda Kit", que es el método aprobado por la FDA para la selección de pacientes para el tratamiento con VENCLEXTA. Los pacientes recibieron VENCLEXTA en un esquema de escalamiento de dosis semanal, comenzando con 20 mg y escalando a 50 mg, 100 mg, 200 mg y, finalmente, 400 mg una vez al día. Los pacientes continuaron recibiendo 400 mg de VENCLEXTA por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El criterio de evaluación de la eficacia primaria fue la tasa de respuesta global (ORR) según lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente (IRC) utilizando los lineamientos del International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updated National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) (2008).[5] (Grupo internacional de trabajo para la Leucemia Linfocítica Crónica, actualizado, esponsoreado por el grupo de trabajo del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América.

Tabla 17. Características basales de los pacientes

Características	N = 106
Edad, años; media (rango)	67 (37 a 83)
Raza blanca; %	97,1
Hombres; %	65,1
Grado de actividad ECOG; %	
0	39,6
1	51,9
2	8,5
Carga tumoral; %	
Recuento absoluto de linfocitos ≥25 x 10^9/l	50,0
Uno o más nódulos ≥5 cm	52,8
Número de terapias previas; media (rango)	2.5 (1-10)
Tiempo desde el diagnóstico, meses; media (rango)[a]	79.4 (1,2-385,6)
[a]N=105	

El tiempo medio de tratamiento al momento de la evaluación fue de 12,1 meses (rango: 0-21,5 meses).

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 103

Tabla 18. Resultados de eficacia en pacientes con LLC con 17 p Del, tratados previamente evaluados por IRC

	VENCLEXTA (N=106)
ORR, n % (IC 95%)	85 (80.2) (71,3, 87,3)
CR + CRi n (%)	8 (7,5)
CR n %	6 (5,7)
CRi n %	2 (1,9)
nPR n (%)	3 (2,8)
PR n (%)	74 (69,8)

IC = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRi = remisión completa con recuperación incompleta de médula; DOR = duración de la respuesta; IRC = comité de revisión independiente; nPR = remisión nodular parcial; ORR = tasa de respuesta global (CR + CRi + nPR + PR); PR = remisión parcial.

La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 0,8 meses (rango: 0,1 a 8,1 meses). la duración media de la respuesta (DOR) no se ha alcanzado con aproximadamente 12 meses de seguimiento medio. La DOR varió de 2,9 a 19.0 meses.

La enfermedad residual mínima (ERM) se evaluó en sangre periférica y médula ósea de pacientes que lograron CR o iRC, después del tratamiento con VENCLEXTA. Tres por ciento (3/106) fueron ERM negativa en la sangre y la médula ósea periférica (menos de una célula por 10^4 leucocitos).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS (o FARMACOLOGÍA CLÍNICA)

Mecanismo de Acción: Venetoclax es una molécula pequeña, potente, selectiva y biodisponible oralmente, inhibidora de la BCL-2, una proteína antiapoptótica. La sobreexpresión de la BCL-2 ha sido demostrada en las células de LLC en donde esta proteína media la supervivencia de la célula tumoral y se ha asociado con la resistencia a agentes quimioterapéuticos. Venetoclax ayuda a restaurar el proceso de apoptosis uniéndose directamente a la proteína BCL-2, desplazando a las proteínas proapoptóticas como la BIM, desencadenando la permeabilización de la membrana mitoncondrial externa y la activación de las caspasas. En estudios preclínicos, Venetoclax ha demostrado actividad citotóxica en células tumorales que sobreexpresan BCL-2.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

Fue evaluado el efecto de dosis múltiples de VENCLEXTA de hasta 1200 mg una vez al día sobre el intervalo QTc en un estudio de brazo único, abierto, en 176 pacientes con neoplasias hematológicas previamente tratadas. VENCLEXTA no tuvo efecto sobre el intervalo QTc y no hubo relación entre la exposición a Venetoclax y el cambio en el intervalo QTc.

Farmacocinética

Absorción: Luego de múltiples administraciones orales, se alcanzó la concentración plasmática máxima de Venetoclax entre las 5-8 horas luego de la dosis. El ABC en estado estacionario de Venetoclax se incrementó proporcionalmente sobre el rango de dosis de 150-800 mg. Bajo condiciones de dieta alimentaria de bajo contenido graso, la C_{max} media en estado constante (± desviación estándar) de Venetoclax 2,1 ± 1,1 µg/ml y el ABC_{24} fue 32,8 ± 16,9 µg•h/ml a la dosis de 400 mg una vez al día.

Efecto de los alimentos: La administración con alimentos de bajo contenido graso incrementó la exposición a Venetoclax en aproximadamente 3,4 veces y la administración con alimentos de alto contenido graso incrementó la exposición de Venetoclax entre 5,1 a 5,3 veces comparado con condiciones de ayuno. Venetoclax deberá ser administrado con una comida *[ver Dosis y administración]*.

Distribución: Venetoclax está altamente unido a la proteína plasmática humana con una fracción no unida de <0,01 sobre un rango de concentración de 1-30 µM (0,87-26 µg/ml). La tasa media sangre-plasma fue 0,57. El estimado de volumen aparente de distribución (Vd_{ss}/F) de Venetoclax para la población varió entre 256-321 l en pacientes.

Eliminación: La estimación de la vida media terminal de Venetoclax para la población fue de aproximadamente 26 horas. La farmacocinética de Venetoclax no cambia con el tiempo.

Metabolismo: *Estudios in vitro* demostraron que Venetoclax es metabolizado principalmente por la CYP3A4/5. M27 fue identificado como el metabolito principal en plasma con una actividad inhibitoria contra la BCL-2 que es al menos 58 veces menor que la de Venetoclax *in vitro*.

Excreción: Luego de la administración oral única de 200 mg radiomarcados de [$_{14}$C]-Venetoclax a sujetos sanos, >99,9% de la dosis fue recuperada en heces y <0,1% de la dosis fue excretada en orina dentro de los 9 días. La cantidad de Venetoclax inalterado excretado en heces fue del 20,8% de la dosis radioactiva administrada.

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 104

Poblaciones especiales

Edad, raza, sexo y peso: En base a los análisis farmacocinéticos de la población, la edad, la raza, el sexo y el peso no tiene efecto sobre el clearance de Venetoclax.

Insuficiencia renal: En base a los análisis farmacocinéticos de la población que incluyó a 211 sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl ≥60 y <90 ml/min), 83 sujetos con insuficiencia renal moderada (CrCl ≥30 y <60 ml/min) y 210 sujetos con función renal normal (CrCl ≥90 ml/min), las exposiciones a Venetoclax en sujetos con insuficiencia renal leve o moderada son similares a las de los que tienen función renal normal. La farmacocinética de Venetoclax no ha sido estudiada en sujetos con insuficiencia renal severa (CrCl <30 ml/min) o sujetos en diálisis *[ver Uso en poblaciones específica]*.

Insuficiencia hepática: En base a los análisis farmacocinéticos de la población que incluyó a 69 sujetos con insuficiencia hepática leve, 7 sujetos con insuficiencia hepática moderada y 429 sujetos con función hepática normal, las exposiciones a Venetoclax son similares en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada y función hepática normal. En los análisis se utilizaron los criterios para insuficiencia hepática del NCI Organ Dysfunction Working Group. La insuficiencia hepática leve fue definida como bilirrubina total normal y aspartato transaminasa (AST) > límite superior de la normalidad (ULN) o bilirrubina total >1,0 a 1,5 veces el ULN, insuficiencia hepática moderada como bilirrubina total >1,5 a 3,0 veces el ULN e insuficiencia hepática severa como bilirrubina total >3,0 el ULN. La farmacocinética de Venetoclax no ha sido estudiada en sujetos con insuficiencia hepática severa *[ver Uso en poblaciones específicas]*.

Interacciones medicamentosas

Inhibidores fuertes o moderados de CYP3A o inhibidores de la P-gp

El uso concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A o un inhibidor de la P-gp aumenta la Cmax y el ABC_{inf} de venetoclax [ver Farmacología clínica], lo que puede aumentar las toxicidades de VENCLEXTA, incluido el riesgo de SLT [VER Advertencias y precauciones].

El uso concomitante con un fuerte inhibidor de CYP3A al inicio y durante la fase de escalonamiento en pacientes con LLC / LLP está contraindicado [consulte Contraindicaciones].

En pacientes con LLC / LLS que toman una dosis diaria constante (después de la fase de aceleración), considere medicamentos alternativos o ajuste la dosis de VENCLEXTA y vigile estrechamente los signos de toxicidad de VENCLEXTA [consulte Dosificación y administración].

En pacientes con LMA, ajuste la dosis de VENCLEXTA y monitoree estrechamente para detectar signos de toxicidad por VENCLEXTA [consulte Dosificación y administración].

Reanude la dosis de VENCLEXTA que se usó antes del uso concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A o un inhibidor de P-gp 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor [consulte Dosificación y administración].

Evite los productos de toronja, naranjas de Sevilla y fruta de estrella durante el tratamiento con VENCLEXTA, ya que contienen inhibidores de CYP3A.

Inductores de CYP3A fuertes o moderados

El uso concomitante con un inductor de CYP3A fuerte disminuye la Cmax y el ABC_{inf} de venetoclax [consulte Farmacología clínica (12.3)], lo que puede disminuir la eficacia de VENCLEXTA. Evite el uso concomitante de VENCLEXTA con inductores fuertes de CYP3A o inductores moderados de CYP3A.

Agentes reductores del jugo gástrico: En base a los análisis farmacocinéticos de la población, los agentes reductores del jugo gástrico (por ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2, antiácidos) no afectan la biodisponibilidad de Venetoclax.

Warfarina: En un estudio de interacción droga-droga en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de 400 mg de Venetoclax con Warfarina resultó en un incremento de entre 18% a 28% en la C_{max} y el ABC_{∞} de R-Warfarina y S-Warfarina (ver Interacciones Medicamentosas).

Estudios in vitro : Los estudios in vitro indicaron que Venetoclax no es un inhibidor o inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes. Venetoclax es un inhibidor débil de la CYP2C8, CYP2C9 y UGT1A1 *in vitro*, pero no se predice que cause inhibición clínicamente relevante debido a la alta unión a proteínas plasmáticas. Venetoclax no es un inhibidor de UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.

Venetoclax es un sustrato de P-gp y BCRP así como también un inhibidor de P-gp y BCRP y un inhibidor débil del OATP1B1 *in vitro*. Para evitar una interacción potencial en el tracto gastrointestinal, la digoxina, un sustrato de P-gp de rango terapéutico estrecho, debería

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Director Técnico
AbbVie S.A.

tomarse al menos 6 horas antes que VENCLEXTA. No se espera que Venetoclax inhiba a OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K a concentraciones clínicamente relevantes.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay antídoto específico para Venetoclax. En caso de sobredosificación, se recomienda controlar al paciente para detectar posibles signos o síntomas de reacciones adversas e instituir inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado. Si la misma fuera durante el período de escalamiento de dosis, interrumpir Venclexta y monitorear cuidadosamente la posible aparición de signos y síntomas del SLT (Síndrome de lisis tumoral), junto con otras toxicidades [véase Dosis y Administración]. Sobre la base del gran volumen de distribución de Venetoclax y su extensa unión a proteínas, la diálisis es poco probable que resulte útil, para la eliminación de Venetoclax. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247.
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital General de Agudos Dr. J. Fernández (011) 4801-5555 / 4801-7767
- Hospital de Pediatría Pedro Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115
- Hospital de Clínicas José de San Martín (011) 4961-5452/6001/6004/6034/6046.

PRESENTACIÓN Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:

VENCLEXTA se presenta como se indica a continuación:

Envase - Presentación	Número de comprimidos
Pack inicial	Cada pack contiene cuatro estuches con blisters, cada uno para una administración semanal: • Semana 1 (14 comprimidos x 10 mg) Semana 2 (7 comprimidos x 50 mg) Semana 3 (7 comprimidos x 100 mg) Semana 4 (14 comprimidos x 100 mg)
Estuche de 10 mg	14 comprimidos x 10 mg
Estuche de 50 mg	7 comprimidos x 50 mg
Frasco de 100 mg	120 comprimidos x 100 mg

Los comprimidos recubiertos de VENCLEXTA 10 mg son redondos, biconvexos, de color amarillo pálido, grabados con una "V" en un lado y un "10" en el otro lado.

Los comprimidos recubiertos de VENCLEXTA 50 mg son oblongos, biconvexos, de color beige, grabados con una "V" en un lado y un "50" en el otro lado.

Los comprimidos recubiertos de VENCLEXTA 100 mg son oblongos, biconvexos, de color amarillo pálido, grabados con una "V" en un lado y un "100" en el otro lado.

Conservar a temperatura menor de 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Elaborado por: Abbvie Ireland NL B.V. Sligo- Irlanda - Acondicionado por: Abbvie Inc. 1 N Waukegan Road-Illinois-USA – Acondicionamiento secundario: Andreani Logística S.A., Av. General Lemos 2851, Villa de Mayo, Partido de Malvinas Argentinas, Buenos Aires.

Importado y Distribuido por: AbbVie S.A.,Ing. E. Butty 240, Piso 13, C1001AFB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 58111. - Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica.

Revisión: Diciembre 2018

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-36119588-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-62796116- ABBVIE - Prospectos - Certificado N°58111

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 07:43:28 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 07:43:32 -03'00'

abbvie

Revisión Octubre 2018

A.N.M.A.T. FOLIO 148 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GUIA PARA EL USO DEL MEDICAMENTO
VENCLEXTA
(VENETOCLAX)
Comprimidos Recubiertos

Leer esta Guía para el uso del medicamento antes de comenzar a tomar VENCLEXTA y cada vez que obtenga una reposición del producto. Puede haber nueva información. Esta Guía para el uso del medicamento no reemplaza al hecho de conversar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que yo debería saber sobre VENCLEXTA?

VENCLEXTA puede causar efectos adversos serios que pueden llevar a la muerte, incluyendo:

Síndrome de lisis tumoral (TLS). El TLS es causado por la rápida destrucción de las células tumorales. TLS puede causar insuficiencia renal, la necesidad de un tratamiento de diálisis, y puede conducir a la muerte. Su médico le hará pruebas para comprobar su riesgo de contraer TLS antes de empezar a tomar VENCLEXTA. Recibirá otros medicamentos antes de iniciar y durante el tratamiento con VENCLEXTA para ayudar a reducir el riesgo de TLS. También puede ser necesario recibir líquidos por vía intravenosa (IV) en la vena. Su médico le hará pruebas de sangre en las primeras 5 semanas de tratamiento para evaluar TLS durante el tratamiento con VENCLEXTA. Es importante que respete sus turnos programados para los análisis de sangre. Informe a su médico de inmediato si usted tiene algún síntoma de TLS durante el tratamiento con VENCLEXTA, incluyendo:

- fiebre
- escalofríos
- náusea (sensación de malestar estomacal)
- vómitos
- confusión
- dificultad para respirar
- convulsiones
- latido cardíaco irregular
- orina oscura o turbia
- cansancio inusual
- dolor muscular
- malestar en las articulaciones

Beber mucha agua cuando se toma VENCLEXTA para ayudar a prevenir el TLS. Beber 6-8 vasos (aproximadamente 1,75 litros en total) de agua cada día, especialmente comenzar 2 días antes y en el día de la primera dosis de VENCLEXTA y beber la misma cantidad cada vez que la dosis es incrementada. Su médico puede retrasar, reducir su dosis o suspender el tratamiento con VENCLEXTA si tiene efectos secundarios.

Ver "**¿Cuáles son los posibles efectos adversos de VENCLEXTA?**" para mayor información sobre efectos adversos.

¿Para qué se toma VENCLEXTA?

VENCLEXTA se toma, en combinación con rituximab o solo, para tratar a pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) cuando la enfermedad regresa luego de haber sido tratada.

LLC es un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos llamados "linfocitos B" y a los ganglios linfáticos. En LLC, los linfocitos B se multiplican muy rápido y viven demasiado, de forma tal que hay demasiados en la sangre.

Leucemia mieloide aguda

Venclexta está indicado en combinación con un agente hipometilante (azacitdina o decitabina) o en combinación con dosis bajas de citarabina para pacientes de 75 año o mayores, que han sido recientemente diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA), o pacientes que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia de inducción intensiva.
**** Esta indicación se aprueba con una aprobación acelerada de FDA basado en las tasas de respuesta. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos***

Farm. Nicolás Ferrari
Co-Director Técnico
Abbvie S.A.

Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
Abbvie S.A.

IF-2019-56169608-APN-DERMAN#MAT

A.N.M.A.T. FOLIO 149 MESA DE ENTRADAS

confirmatorios.

La LMA es un cáncer de las células sanguíneas precursoras mieloides (blastos mieloides). Los cambios en estas células impiden que los blastos mieloides se conviertan en células sanguíneas maduras. Como resultado, hay una acumulación de blastos inmaduros en la médula y en la sangre. A su vez, hay muy pocos glóbulos rojos, plaquetas y granulocitos (tipo de glóbulo blanco).

¿Qué hace VENCLEXTA?

El principio activo de este medicamento se llama Venetoclax.

Venetoclax pertenece a un grupo de medicamentos denominado inhibidores de BCL-2.

Venetoclax actúa bloqueando una proteína del organismo llamada "BCL-2". Esta proteína ayuda a las células cancerosas a sobrevivir. El bloqueo de esta proteína facilita la destrucción de las células cancerosas y la reducción de su número. También retrasa el empeoramiento de la enfermedad.

No se sabe si VENCLEXTA es seguro y eficaz en niños

¿Quién no debe tomar VENCLEXTA?

Algunos medicamentos no deben tomarse cuando se empieza a tomar VENCLEXTA y mientras que su dosis se está aumentando lentamente.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y sin receta médica, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. VENCLEXTA y otros medicamentos pueden afectarse unos a otros causando efectos graves.

No empiece a nuevos medicamentos durante el tratamiento con VENCLEXTA sin antes consultar con su médico.

Embarazo, anticoncepción, lactancia y fertilidad con VENCLEXTA

Embarazo

VENCLEXTA no deberá usarse durante el embarazo. No hay información acerca de la seguridad de VENCLEXTA en mujeres embarazadas. Informe inmediatamente a su médico si quedó embarazada.

Anticoncepción

Las mujeres que tienen posibilidades de quedar embarazadas deberán usar un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con VENCLEXTA y durante 30 días luego de finalizado el tratamiento.

Lactancia

No amamante mientras esté tomando este medicamento.

Fertilidad

VENCLEXTA puede causar infertilidad masculina (recuento de espermatozoides bajo o nulo): Esto puede afectar su capacidad para ser padre de un hijo. Consultar a su médico antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA.

¿Cómo debo tomar VENCLEXTA?

Tomar VENCLEXTA exactamente como su médico le indica que lo tome. No cambie su dosis de VENCLEXTA o deje de tomar VENCLEX TA a menos que su médico se lo indique.

La primera vez que toma VENCLEXTA:

- Es posible que tenga que tomar VENCLEXTA en el hospital o clínica para monitorizar el TLS.
- Su médico comenzará VENCLEXTA a una dosis baja. Su dosis se aumentará lentamente por semana durante 5 semanas hasta la dosis completa. Lea la Guía rápida de inicio. El médico comenzará VENCLEXTA a una dosis baja.
- Siga las instrucciones sobre la administración de agua que se describe en la sección de esta guía de medicación sobre TLS llamada "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VENCLEXTA?" Y también en la Guía rápida de inicio.
- Tomar VENCLEXTA una vez al día.
- Tomar VENCLEXTA con una comida y agua aproximadamente a la misma hora cada día.

Farm. Nicolás Ferrari
Co-Director Técnico
AbbVie S.A.

Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 150 MESA DE ENTRADAS

- Tragar los comprimidos de VENCLEXTA enteros. No masticar, moler o romper los comprimidos.
- No olvide ninguna dosis de VENCLEXTA. Si olvida una dosis de VENCLEXTA y se da cuenta dentro de las 8 horas del horario en que debía tomarla, tome la dosis olvidada inmediatamente. Tomar la próxima dosis al día siguiente como siempre. Si olvida una dosis de VENCLEXTA, ***y se da cuenta cuando pasaron más de 8 hs del horario en que debería haberla tomado,*** no tome la dosis ese día. Tome la dosis de VENCLEXTA en su horario habitual al día siguiente.

Si vomita luego de tomar VENCLEXTA, no tome ninguna dosis adicional ese día. Tome la próxima dosis en el horario habitual al día siguiente.

¿Qué debo evitar mientras tomo VENCLEXTA?

No debe beber jugo de pomelo, comer pomelo, naranjas de Sevilla (a menudo utilizados en mermeladas), mientras esté tomando VENCLEXTA. Estos productos pueden aumentar la cantidad de VENCLEXTA en su sangre.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de VENCLEXTA?

VENCLEXTA puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

- **Recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia):** Los recuentos bajos de glóbulos blancos son comunes con VENCLEXTA, pero también pueden ser graves. Su médico controlará su recuento sanguíneo durante el tratamiento con VENCLEXTA. Informe inmediatamente a su médico si tiene fiebre o algún signo de una infección mientras toma VENCLEXTA.

Los efectos adversos más comunes de VENCLEXTA incluyen:

- diarrea
- náuseas (sensación de malestar estomacal)
- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- infección del tracto respiratorio superior
- bajo recuento de plaquetas (células que ayudan a la coagulación de la sangre)
- sensación de cansancio

VENCLEXTA puede causar problemas de fertilidad en los hombres: Esto puede afectar su capacidad para engendrar un hijo. Pedir consejos a su médico antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA.

Estos no son todos los efectos adversos posibles de VENCLEXTA. Informe a su médico si tiene algún ***síntoma*** que lo molesta o que no se va. Consulte a su médico acerca de recomendaciones médicas sobre efectos adversos

¿Cómo debo almacenar VENCLEXTA?

Conservar a temperatura menor a 30°C.

Mantener VENCLEXTA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre VENCLEXTA

Los medicamentos algunas veces son prescriptos para fines distintos a los que están listados en la Guía para el uso del medicamento. No utilizar VENCLEXTA para una condición para la cual no está prescripta. No entregar VENCLEXTA a otras personas, aunque ellas sufran los mismos síntomas o enfermedad que tiene usted. Puede causarles daño. Puede consultar a su médico o farmacéutico información sobre VENCLEXTA que ha sido redactada para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes en VENCLEXTA?

Ingrediente activo: Venetoclax

Excipientes: copovidona, dióxido de silicio coloidal, polisorbato 80, estearil fumarato de sodio y fosfato dibásico de calcio.

La cobertura del comprimido contiene polietilenglicol, talco, alcohol polivinílico, dióxido de titanio y puede tener óxido de hierro amarillo (para los comprimidos de 10 mg y 100 mg) u óxido de hierro amarillo, rojo y negro (para los comprimidos de 50 mg).

Elaborado por: Abbvie Ireland NL B.V. Sligo- Irlanda - Acondicionado por: Abbvie Inc. 1 N Waukegan Road-Illinois-USA - Acondicionamiento secundario: Andreani Logística S.A., Av. General Lemos 2851, Villa de Mayo, Partido de Malvinas

Farm. Nicolás Ferrari
Co-Director Técnico
AbbVie S.A.

Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.

abbvie

Revisión Octubre 2018

FOLIO 151

Argentinas, Buenos Aires.

Importado y Distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240, Piso 13, C1001AFB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 58111. Venta Bajo Receta Archivada.

Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica.

Para mayor información, llamar al 5282-7200

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Farm. Nicolás Ferrari
Co-Director Técnico
AbbVie S.A.

Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-36119609-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-62796116- ABBVIE - Inf. pacientes - Certificado N°58111

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 07:43:42 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 07:43:44 -03'00'