



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-89733534-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-89733534-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 nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VENCLEXTA / VENETOCLAX, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VENETOCLAX 10 mg, 50 mg y 100 mg; aprobada por Certificado N° 58111.

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 N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 VENCLEXTA / VENETOCLAX, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VENETOCLAX 10 mg, 50 mg y 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-19124187-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-19124101-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 58111, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

Expediente EX-2019-89733534-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.04.08 18:55:51 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.04.08 18:56:35 -03:00



**PROYECTO DE PROSPECTO**

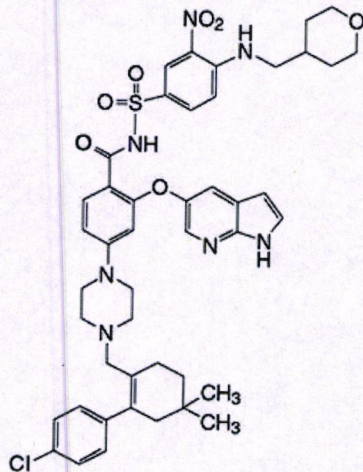
**VENCLEXTA™**

**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-[[tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrol[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 anhidro 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

**INDICACIONES Y USOS**

**Leucemia linfocítica crónica/Linfoma linfocítico pequeño**

Venclexta está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o con linfoma linfocítico pequeño (LLP).

**Leucemia mieloide aguda**

Venclexta está indicado en combinación con un agente hipometilante (azacitidina 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.

Nicolás Ferrán  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN DGA#ANMAT  
María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



\* 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:** 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].

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.

**Leucemia linfocítica crónica/Linfoma linfocítico pequeño**

La dosificación de VENCLEXTA comienza con un escalonamiento de 5 semanas.

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).

**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 siguientes	400 mg

El pack 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 Obinutuzumab:** En el ciclo 1, día 1, comience la administración de obinutuzumab a 100 mg, seguidos de 900 mg en el día 2. Administre 1000 mg en los días 8 y 15 del ciclo 1 y en el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días, para un total de 6 ciclos. Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información sobre la dosis recomendada de obinutuzumab.

En el ciclo 1, día 22, inicie VENCLEXTA de acuerdo con el cronograma de escalonamiento de 5 semanas (consulte la Tabla 1). Después de completar el programa de escalonamiento en el Ciclo 2, día 28, los pacientes deben continuar con VENCLEXTA 400 mg una vez al día desde el Ciclo 3, Día 1 hasta el último día del Ciclo 12.

**VENCLEXTA en combinación con Rituximab:** Inicie la administración de rituximab luego de que el paciente ha completado el escalonamiento con VENCLEXTA (ver Tabla 1) y haya recibido la dosis de 400 mg de VENCLEXTA por 7 días. Administre rituximab el día 1 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos, con rituximab dosificado a 375 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa para el ciclo 1 y 500 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa para los ciclos 2-6. 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.

**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 posteriores	400 mg - cuando la dosificación es en combinación con un agente hipometilante (azacitidina o decitabina)	600 mg - cuando la dosificación es con dosis bajas de citarabina

Nicolás Ferrán  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



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. Evalúe los factores específicos del paciente para el nivel de riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) y proporcione hidratación profiláctica y anti-hiperuricémicos a los pacientes antes de la primera dosis de VENCLEXTA para reducir el riesgo de SLT.

**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].

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 <sup>c,d</sup>
		Hidratación <sup>a</sup>	Agentes antihiperuricémicos	Ajuste y frecuencia de las evaluaciones
Baja	Todos los LN <5 cm y ALC <25 x 10 <sup>9</sup> /L	Oral (1.5-2 L)	Alopurinol <sup>b</sup>	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 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /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.

<sup>a</sup> Administrar la hidratación intravenosa para cualquier paciente que no pueda tolerar la hidratación oral.

<sup>b</sup> Comenzar Alopurinol o inhibidor de la xantina oxidasa 2 a 3 días antes de la iniciación de VENCLEXTA.

<sup>c</sup> Evaluar la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina); revisar en tiempo real.

<sup>d</sup> 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.

**Leucemia mieloide aguda**

Llevar adelante las medidas profilácticas listadas debajo:

- Todos los pacientes deberán tener un recuento de glóbulos blancos < 25 x 10<sup>9</sup>/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.

Nicolás Ferrán  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA#ANMAT  
Mariana Alejandra Bisac  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



- 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 Tabla 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].

**Tabla 4. Modificaciones de dosis recomendadas por toxicidades<sup>a</sup>**

Evento	Ocurrencia	Acción
<b>Síndrome de lisis tumoral</b>		
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, <sup>b</sup> reanudar a una dosis reducida luego de la resolución (ver 5) [ver Dosis y Administración].
<b>Toxicidades no hematológicas</b>		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 ó 4	1 <sup>ra</sup> 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.
	2 <sup>da</sup> 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.
<b>Toxicidades hematológicas</b>		
Neutropenia grado 3 ó 4 con infección o fiebre; o toxicidades hematológicas grado 4 (excepto linfopenia) [ver Advertencias y precauciones]	1 <sup>ra</sup> 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.
	2 <sup>da</sup> 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.

<sup>a</sup> Las reacciones adversas se han agrupado utilizando NCI CTCAE versión 4.0.

<sup>b</sup> SLT clínico se definió como SLT de laboratorio con consecuencias clínicas tales como la insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas y muerte súbita y / o convulsiones.

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

Dosis durante la interrupción, mg	Dosis de reinicio, mg <sup>a</sup>
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

<sup>a</sup> Continuar la dosis reducida durante 1 semana antes del incremento de la dosis.

Nicolás Ferrán  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA#ANMAT  
María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



**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.

**Tabla 6. Modificaciones de dosis recomendadas por toxicidades<sup>a</sup> en LMA**

Evento	Ocurrencia	Acción
<b>Toxicidades hematológicas</b>		
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.
<sup>a</sup> 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 la 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) <sup>a</sup>
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%		
<sup>a</sup> En pacientes con LLC, evitar el uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A. Considerar medicamentos alternativos o reducir la dosis de VENCLEXTA como se describe en la Tabla 7.			

**Modificaciones de dosis para pacientes con daño hepático severo.**

**Reducir la dosis de VENCLEXTA diaria en un 50% en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C); monitorear a los pacientes para detectar signos de toxicidad (ver Uso en poblaciones Específicas y Farmacología Clínica).**

Nicolás Ferrán  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA#ANMAT  
María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Directora Técnica  
AbbVie S.A.



**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 prescrita se deberá tomar en el horario habitual.

**CONTRAINDICACIONES**

En pacientes con LLC/LLP, 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].

En pacientes con LLC que siguieron la dosis actual (5 semanas) y las medidas de profilaxis y monitoreo de SLT, la tasa de SLT fue del 2% en los estudios de monoterapia con VENCLEXTA LLC. La tasa de SLT se mantuvo consistente con VENCLEXTA en combinación con rituzumab o rituximab. Con un aumento gradual de la dosis de 2 a 3 semanas y una dosis inicial más alta en pacientes con LLC/LLP, la tasa de SLT fue del 13% e incluyó muertes e insuficiencia renal [consulte 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 se basa en múltiples factores, incluyendo carga tumoral 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 pacientes con LLC, la neutropenia de grado 3 o 4 se desarrolló en 63% a 64% de los pacientes y la neutropenia de grado 4 se desarrolló en 31% a 33% de los pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación y estudios de monoterapia (ver Tablas 10, 12, 14). Se produjo neutropenia febril en 4 a 6% de los pacientes tratados con VENCLEXTA en estudios de monoterapia y en combinación [consulte Reacciones Adversas]

**En pacientes con LMA,** 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]

**Infección seria:** Se han notificado infecciones graves, incluidos eventos de sepsis y eventos con desenlace fatal en pacientes tratados con VENCLEXTA [ver Reacciones Adversas]. Monitorear a los pacientes para detectar fiebre y cualquier síntoma de infección y trate de inmediato. Interrumpir la dosificación según corresponda.

**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. Avise a los pacientes que las vacunas pueden ser menos efectivas.

**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.

Nicolas Ferran  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



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.

**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 escalonamiento en pacientes con LLC / LLP está contraindicado [ver Contraindicaciones].

En pacientes con LLC/LLP que toman una dosis diaria constante (después de la fase de escalonamiento), considere medicamentos alternativos o ajuste la dosis de VENCLEXTA y vigile estrechamente los signos de toxicidad de VENCLEXTA [ver Dosis y Administración].

En pacientes con LMA, ajuste la dosis de VENCLEXTA y monitoree estrechamente para detectar signos de toxicidad por VENCLEXTA [ver Dosis 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 Dosis y Administración].

Evite los productos de pomelo, 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  $C_{max}$  y la  $AUC_{inf}$  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  $ABC_{\infty}$  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:** El uso concomitante de VENCLEXTA incrementa la  $C_{max}$  y la  $AUC_{inf}$  de los sustratos de P-gp [consultar Farmacología clínica], lo que puede aumentar la toxicidad de estos sustratos. Evite el uso concomitante de VENCLEXTA con un sustrato de P-gp. Si un uso concomitante es inevitable, separar la dosificación del sustrato de P-gp al menos 6 horas 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*]
- Infecciones [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.

#### **Estudios Clínicos en Leucemia Linfocítica Crónica / Linfoma Linfocítico Pequeño**

**LLC14:** La seguridad de VENCLEXTA en combinación con obinutuzumab (VEN + G) versus obinutuzumab en combinación con clorambucilo (GClb) se evaluó en un ensayo aleatorizado, de control activo, en pacientes con LLC no tratados previamente. Pacientes aleatorizados al brazo VEN + G fueron tratados con VENCLEXTA y obinutuzumab en combinación durante seis ciclos, luego con VENCLEXTA como monoterapia durante seis ciclos adicionales. Los pacientes iniciaron la primera dosis del escalonamiento de 5 semanas para VENCLEXTA en el día 22 del ciclo 1 y una vez completado, continuaron con VENCLEXTA 400 mg una vez al día durante un total de 12 ciclos. El ensayo requirió una Escala de Calificación de Enfermedad Acumulativa total (CIRS) > 6 o  $CLcr < 70$  ml / min, transaminasas hepáticas y bilirrubina total  $\leq 2$  veces el límite superior de lo normal, y excluyó a los pacientes con cualquier puntuación individual de insuficiencia órgano/sistema de 4 por CIRS, con excepción de los ojos, oídos, nariz y garganta.

Un total de 426 pacientes fueron tratados (212 con VEN + G, 214 con GClb). La mediana de duración de la exposición a VENCLEXTA fue

Nicolás Ferrari  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



de 10,5 meses (rango: 0 a 13,5 meses). La mediana del número de ciclos fue 6 para obinutuzumab y 12 para clorambucilo.

En el brazo de VEN + G, las reacciones adversas fatales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y con inicio dentro de los 28 días del último tratamiento del estudio se informaron en el 2% (4/212) de los pacientes, la mayoría de las veces por infección. Se notificaron reacciones adversas graves en el 49% de los pacientes en el brazo VEN + G, con mayor frecuencia debido a neutropenia febril y neumonía (5% cada uno).

En el brazo de VEN + G, las reacciones adversas provocaron la interrupción del tratamiento en el 16% de los pacientes, la reducción de la dosis en el 21% y la interrupción de la dosis en el 74%. En el brazo VEN + G, la neutropenia condujo a la interrupción de la dosis de VENCLEXTA en el 41% de los pacientes, la reducción en el 13% y la interrupción en el 2%.

La Tabla 8 y la Tabla 9 presentan reacciones adversas y anomalías de laboratorio identificadas en el ensayo CLL14, respectivamente. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 15\%$ ) observadas con VEN + G fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, anemia e infección del tracto respiratorio superior.

Tabla 8: Reacciones adversas comunes ( $\geq 10\%$ ) en pacientes tratados con VEN + G

Reacción adversa por Sistema corporal	VENCLEXTA + Obinutuzumab (N=212)		Obinutuzumab + Clorambucilo (N=214)	
	Todos los Grados %	Grado $\geq 3$ %	Todos los Grados %	Grado $\geq 3$ %
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.</b>				
Neutropenia <sup>a</sup>	60	56	62	52
Anemia <sup>a</sup>	17	8	20	7
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	28	4	15	1
Náuseas	19	0	22	1
Constipación	13	0	9	0
Vómitos	10	1	8	1
<b>Desórdenes generales y en el sitio de administración</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	21	2	23	1
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infecciones respiratorias superiores	17	1	17	1

<sup>a</sup> Incluye múltiples términos de reacción adversa.

A continuación, se presentan otras reacciones adversas clínicamente importantes (todos los grados) informadas en  $< 10\%$  de los pacientes en el brazo VEN + G:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril (6%)

Infecciones e infestaciones (todas incluyen múltiples reacciones adversas): neumonía (9%), infección del tracto urinario (6%), sepsis (4%)

Trastorno del metabolismo y de la nutrición: síndrome de lisis tumoral (1%)

Durante el tratamiento con el agente único VENCLEXTA después de completar el tratamiento de combinación VEN + G, la reacción adversa más común en todos los grados ( $\geq 10\%$  de pacientes) informada fue neutropenia (26%). Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más comunes ( $\geq 2\%$  de los pacientes) fueron neutropenia (23%) y anemia (2%).

Tabla 9: Anormalidades de laboratorio nuevas o que empeoran clínicamente importantes y que ocurren a  $\geq 10\%$  en pacientes tratados con VEN + G

Anormalidades de laboratorio <sup>a</sup>	VENCLEXTA + Obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + Chlorambucilo (N = 214)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>Hematología</b>				
Leucopenia	90	46	89	41
Linfopenia	87	57	87	51
Neutropenia	83	63	79	56
Trombocitopenia	68	28	71	26
Anemia	53	15	46	11
<b>Química</b>				
Aumento de la creatinina en sangre	80	6	74	2

Nicolás Ferrari  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



Hipocalcemia	67	9	58	4
Hiperpotasemia	41	4	35	3
Hiperuricemia	38	38	38	38

a Incluye anomalías de laboratorio que fueron nuevas o que empeoraron, o con empeoramiento desde el inicio desconocido.

Las anomalías de laboratorio de grado 4 que se desarrollaron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con VEN + G incluyen neutropenia (32%), leucopenia y linfopenia (10%), trombocitopenia (8%), hipocalcemia (8%), hiperuricemia (7%), aumento de creatinina en sangre (3%), hipercalcemia (3%) e hipopotasemia (2%).

**MURANO (GO28667):** La seguridad de VENCLEXTA en combinación con rituximab (VEN + R) versus bendamustina en combinación con rituximab (B + R) se evaluó en un estudio aleatorizado de etiqueta abierta, en pacientes con LLC que habían recibido al menos una terapia previa.

Los pacientes asignados al azar a VEN + R completaron el aumento programado (5 semanas) y recibieron VENCLEXTA 400 mg una vez al día en combinación con rituximab durante 6 ciclos seguidos por el agente único VENCLEXTA durante un total de 24 meses después del inicio. Los pacientes asignados al azar a B + R recibieron 6 ciclos (28 días por ciclo) por un total de 6 meses.

En el momento del análisis, la duración media de la exposición fue de 22 meses en el brazo VEN + R en comparación con 6 meses en el brazo B + R.

En el grupo de VEN + R, las reacciones adversas fatales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y en los 30 días posteriores al último tratamiento con VENCLEXTA y / o 90 días del último rituximab se informaron en el 2% (4/194) de los pacientes. Se notificaron reacciones adversas graves en el 46% de los pacientes en el brazo VEN + R, siendo la neumonía más frecuente ( $\geq 5\%$ ) (9%).

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. En el brazo B + R, las reacciones adversas provocaron la interrupción del tratamiento en el 10% de los pacientes, la reducción de la dosis en el 15% y la interrupción de la dosis en el 40%. En el brazo VEN + R, la neutropenia condujo a la interrupción de la dosis de VENCLEXTA en el 46% de los pacientes y la interrupción en el 3%, y la trombocitopenia condujo a la interrupción en el 3% de los pacientes.

La reacción adversa más común que condujo a la modificación de la dosis de venetoclax fue la neutropenia.

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

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

Nicolás Ferrari  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



Infecciones e infestaciones: neumonía (10 %), sepsis (1%)

**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 ( $\geq 10\%$ ) 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 ( $\geq 2\%$  pacientes) fueron neutropenia (12%) y anemia (3%).

**Tabla 11. Empeoramientos o nuevas anomalías de laboratorio comunes ( $\geq 10\%$ ) que se producen en  $\geq 5\%$  (cualquier grado) o  $\geq 2\%$  (grados 3 ó 4) de las incidencias más elevadas con VEN+R comparado con B+R**

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

<sup>a</sup> Incluye empeoramientos o nuevas anomalías de laboratorio o con empeoramientos desde estado basal desconocido

Las nuevas anomalías de laboratorio de grado 4 notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con VEN + R incluían neutropenia (31%), linfopenia (16%), leucopenia (6%), trombocitopenia (6%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%), hipoglucemia (2%) e hipermagnesemia (2%).

**Estudios de monoterapia (M13-982, M14-032, y M12-175)**

La seguridad del agente único VENCLEXTA a la dosis diaria recomendada de 400 mg después de un programa de aumento gradual de la dosis se basa en datos combinados de tres ensayos de un solo brazo (M13-982, M14-032 y M12-175). En el conjunto de datos agrupados, que consta de 352 pacientes con LLC o LLP previamente tratados, la edad media fue de 66 años (rango: 28 a 85 años), 93% eran blancos y 68% eran hombres. La mediana del número de terapias anteriores fue 3 (rango: 0 a 15). La duración mediana del tratamiento con VENCLEXTA en el momento del análisis de los datos fue de 14,5 meses (rango: 0 a 50 meses). El 52% de los pacientes recibió VENCLEXTA durante más de 60 semanas.

Las reacciones adversas fatales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y dentro de los 30 días posteriores al tratamiento con venetoclax se informaron en el 2% de los pacientes en los estudios de monoterapia con VENCLEXTA, con mayor frecuencia (2 pacientes) por shock séptico. Se notificaron reacciones adversas graves en el 52% de los pacientes, siendo las más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) neumonía (9%), neutropenia febril (5%) y sepsis (5%).

Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en el 9% de los pacientes, la reducción de la dosis en el 13% y la interrupción de la dosis en el 36%. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del fármaco fueron la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmune. La reacción adversa más frecuente ( $\geq 5\%$ ) que llevó a reducciones de dosis o interrupciones fue la neutropenia (8%).

**Tabla 12. Reacciones adversas<sup>a</sup> reportadas en  $\geq 10\%$  (cualquier grado) o  $\geq 5\%$  (grado 3 ó 4) de los pacientes con LLC (Monoterapia con Venclexta)**

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Cualquier grado (%) N=352	Grado 3 ó 4 (%) N= 352
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia <sup>b</sup>	50
Anemia <sup>c</sup>		33	18

Nicolás Ferrer  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA-#ANMAT  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



	Trombocitopenia <sup>d</sup>	29	20
	Linfopenia <sup>a</sup>	11	7
	Neutropenia febril	6	6
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	3
	Náuseas	42	1
	Dolor abdominal <sup>a</sup>	18	3
	Vómitos	16	1
	Constipación	16	<1
	<b>Mucositis<sup>a</sup></b>	<b>13</b>	<b>&lt;1</b>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	32	4
	Edema <sup>a</sup>	22	2
	Pirexia	18	<1
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	36	1
	Neumonía <sup>a</sup>	14	8
	Sepsis	5	3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético <sup>a</sup>	29	2
	Artralgia	12	<1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	18	<1
	Mareos <sup>a</sup>	14	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	0
	Disnea	13	1
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	Exantema <sup>a</sup>	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:** La Tabla 13 describe anomalías comunes de laboratorio reportadas durante el tratamiento que fueron nuevas o que empeoraron desde el inicio. Las anomalías de laboratorio de Grado 4 más comunes (> 5%) observadas con la monoterapia con VENCLEXTA fueron anomalías hematológicas de laboratorio, que incluyen neutropenia (33%), leucopenia (11%), trombocitopenia (15%) y linfopenia (9%).

Tabla 13. Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  (cualquier grado) o  $\geq 5\%$  (grado  $\geq 3$ ) de los pacientes con LLC tratado previamente (monoterapia con VENCLEXTA)

Anormalidades de laboratorio	Todos los grados <sup>a</sup> (%) 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

<sup>a</sup>Incluye empeoramientos o nuevas anomalías de laboratorio, o empeoramiento desde estado basal desconocido.

### Experiencia de los ensayos clínicos sobre Leucemia Mieloide Aguda

La seguridad de VENCLEXTA (dosis diaria de 400 mg) en combinación con azacitidina [n=67], o decitabina [n=13] y VENCLEXTA (dosis diaria de 600 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

Nicolás Ferrari  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DCA#ANMAT  
María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



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 ( $\geq 30\%$ ) 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 ( $\geq 5\%$ ) 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  $\geq 2\%$ .

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 ( $\geq 2\%$ ) 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 ( $\geq 5\%$ ) 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 ( $\geq 5\%$ ) fue el recuento disminuido de neutrófilos.

**VENCLEXTA en combinación con decitabina**

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 30\%$ ) 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 ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia febril, neumonía, diarrea, fatiga, celulitis e infección localizada.

Se produjo una reacción farmacológica adversa fatal (8%) de bacteriemia dentro de los 30 días de comenzar el tratamiento.

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 ( $\geq 5\%$ ) 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 ( $\geq 5\%$ ) 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 ( $\geq 5\%$ ) fue la neutropenia.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes con LMA recientemente diagnosticada usando VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina se presentan en la tabla 14.

**Tabla 14. Reacciones adversas notificadas en  $\geq 30\%$  (cualquier grado) o  $\geq 5\%$  (grado  $\geq 3$ ) de pacientes con LMA tratados con VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina.**

Sistema	Reacción Adversa	VENCLEXTA en Combinación con Azacitidina		VENCLEXTA en Combinación con Decitabina	
		Cualquier Grado (%) N = 67	Grado $\geq 3$ (%) N = 67	Cualquier Grado (%) N = 13	Grado $\geq 3$ (%) N = 13
Trastornos de sangre y sistema linfático	Trombocitopenia <sup>a</sup>	49	45	54	54
	Neutropenia <sup>a</sup>	49	49	38	38
	Neutropenia Febril	36	36	69	69
	Anemia <sup>a</sup>	30	30	15	15
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas	58	1	46	0
	Diarrea	54	3	38	8
	Constipación	49	3	62	0
	Vómitos <sup>a</sup>	40	0	23	0
	Dolor Abdominal <sup>a</sup>	22	4	46	0

Nicolás Ferrari  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DCA#ANMAT  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



Trastornos generales y en sitio de administración	Edema periférica <sup>a</sup>	46	1	31	0
	Fatiga <sup>a</sup>	36	7	62	15
	Pirexia	21	3	31	0
	Caquexia	0	0	8	8
	Síndrome de disfunción multiorgánica	6	6	0	0
Infecciones e infestaciones	Neumonía (excluyendo hongos) <sup>a</sup>	27	25	46	31
	Sepsis (excluyendo fúngica) <sup>a</sup>	13	13	46	46
	Infección del Tracto Urinario	16	6	23	0
	Celulitis	6	0	15	8
	Infección Localizada	0	0	8	8
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo.	Dolor de Espalda	15	0	31	0
	Mialgia <sup>a</sup>	10	0	31	0
Sistema Nervioso	Mareo <sup>a</sup>	28	1	46	0
Trastornos de piel y del tejido conectivo	Exantema <sup>a</sup>	33	1	31	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos <sup>a</sup>	25	0	38	0
	Hipoxia	18	6	15	0
	Dolor Orofaringeo	9	0	31	0
Trastornos vasculares	Hemorragia <sup>a</sup>	46	7	46	0
	Hipotensión <sup>a</sup>	21	6	31	0
	Hipertensión	12	7	15	8

Reacciones adversas calificadas con los criterios de terminología común del NCI para eventos adversos versión 4.0.

<sup>a</sup>Incluye múltiples términos de reacciones adversas.

**Anormalidades de laboratorio:** La Tabla 15 describe las anomalías de laboratorio frecuentes reportadas a lo largo del tratamiento que fueron nuevas apariciones o empeoramientos desde el estado basal.

**Tabla 15 .Nueva aparición o empeoramiento de las anomalías de laboratorio reportadas con VENCLEXTA en  $\geq 40\%$  (cualquier grado) o  $\geq 10\%$  (grado 3 ó 4) de los pacientes con LMA tratados con VENCLEXTA en combinación con un agente hipometilante**

Anormalidades de laboratorio	VENCLEXTA en combinación con azacitidina		VENCLEXTA en combinación con decitabina	
	Todos los grados <sup>a</sup> (%) N=84	Grado 3 ó 4 <sup>b</sup> (%) N=84	Cualquier grado <sup>a</sup> (%) N=31	Grade 3 ó 4 <sup>b</sup> (%) N=31
<b>Hematología</b>				
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
<b>Química</b>				
Hiper glucemia	75	12	69	0
Hipo calcemia	58	7	85	0
Hipo albuminemia	52	4	38	8
Hipo potasemia	49	7	46	0
Hipo natremia	49	4	38	0
Hipo fosfatemia	46	15	23	8
Hiper bilirrubinemia	45	9	46	15
Hipo magnesemia	21	0	54	8

<sup>a</sup> Incluye anomalías de laboratorio que eran nuevas o que eran empeoramientos, o que eran empeoramientos desde estado basal desconocidos.

**M14-387**

**Venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina:** Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 30\%$ ) 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 ( $\geq 5\%$ ) 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  $\geq 2\%$ .

Nicolás Ferrari  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA-#ANMAT  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



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 ( $\geq 2\%$ ) 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 ( $\geq 5\%$ ) 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 ( $\geq 2\%$ ) fue la trombocitopenia.

LMA recibiendo VENCLEXTA en combinación con dosis bajas de citarabina se presentan en la Tabla 16.

**Tabla 16. Reacciones adversas reportadas en  $\geq 30\%$  (cualquier grado) o  $\geq 5\%$  (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
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Trombocitopenia <sup>a</sup>	59	59
Neutropenia <sup>b</sup>	46	46
Neutropenia febril	46	44
Anemia <sup>c</sup>	26	26
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Nauseas	64	2
Diarrea	44	3
Constipación	33	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	44	10
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Sepsis	20	18
Neumonía <sup>b</sup>	18	16
Infección relacionada con el dispositivo	13	11
Infección del tracto urinario	8	7
Decrecimiento del apetito	28	7
<b>Desordenes respiratorios</b>		
Disnea	31	3
<b>Desordenes vasculares</b>		
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.  
<sup>a</sup> Incluye múltiples términos de reacciones adversas.

**Anormalidades de laboratorio:** La Tabla 17 describe las anomalías de laboratorio frecuentes reportadas a lo largo del tratamiento que fueron nueva apariciones o empeoramientos desde el estado basal.

**Tabla 17. Nueva aparición o empeoramiento de las anomalías de laboratorio reportadas con [Venetoclax] en  $\geq 40\%$  (cualquier grado) o  $\geq 10\%$  (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 <sup>a</sup> (%) N=61	Grado 3 ó 4 <sup>a</sup> (%) N=61
<b>Hematología</b>		
Plaquetopenia	100	96
Neutropenia	96	96
Leucopenia	96	96
Linfopenia	93	66
Anemia	61	59
<b>Química</b>		
Hiperglucemia	85	8
Hipocalcemia	79	16
Hiponatremia	62	11
Hiperbilirrubinemia	57	3

Nicolas Ferrari  
 Farmacéutico - Apoderado  
 AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DCA-#ANMAT  
 María Alejandra Blanc  
 Farmacéutica - Directora Técnica  
 AbbVie S.A.



Hipoalbuminemia	59	5
Hipopotasemia	51	21
Hipofosfatemia	56	20
Hipomagnesemia	46	0
Creatinina de sangre alta	46	3
Bicarbonato de sangre bajo	41	0

\*Incluye anomalías de laboratorio que eran nuevas o que eran empeoramientos, o que eran empeoramientos desde estado basal desconocidos.

**Reacciones Adversas Importantes:**

**Síndrome de lisis tumoral (SLT):** Es muy importante identificar el riesgo de síndrome de lisis tumoral cuando se inicia el tratamiento con VENCLEXTA.

CLL14 : En el estudio abierto, aleatorizado, fase 3 (CLL14), la incidencia de SLT fue del 1% (3/212) en pacientes tratados con venetoclax + obinutuzumab [ver Advertencias y Precauciones]. Los tres eventos de SLT se resolvieron y no llevaron a la retirada del estudio. La administración de obinutuzumab se retrasó en dos casos en respuesta a los eventos SLT.

**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 Dosis 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 Dosis y Administración].

**Estudios de monoterapia (M13-982 y M14-032):** 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 13% (10/77; 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 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 (anomalías de laboratorio que llegaron a  $\geq 2$  del siguiente criterio dentro de las 24 horas con respecto a la otra: potasio  $>6$  mmol/l, ácido úrico  $>476$   $\mu$ mol/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  $\geq 5$  cm y ALC  $\geq 25 \times 10^9$ /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  $\geq 50$  ml/min. Las anomalías de laboratorio relacionadas con SLT fueron hiperpotasemia (17% todos los grados, 1% de grado  $\geq 3$ ), hiperfosfatemia (14% de todos los grados, 2% de grado  $\geq 3$ ), hipocalcemia (16% de todos los grados, 2% de grado  $\geq 3$ ) e hiperuricemia (10% todos los grados,  $<1\%$  grado  $\geq 3$ ).

**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.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. El 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 embrionario, VENCLEXTA fue administrado a ratones y conejos preñados durante el periodo 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 materna, los efectos de VENCLEXTA en el niño amamantado o los efectos de VENCLEXTA en la producción de leche. Venetoclax estuvo presente en la leche cuando se administró a ratas

Nicolas Ferrari  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



lactantes (ver Datos).

Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y se desconoce la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en un niño amamantado con VENCLEXTA, se aconseja a las mujeres lactantes que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con VENCLEXTA.

**Datos:** Datos de animales: Se administró Venetoclax (dosis única; 150 mg / kg oral) a ratas lactantes de 8 a 10 días de parto. Venetoclax en la leche fue 1,6 veces menor que en el plasma. El fármaco primario (venetoclax) representó la mayoría del material total relacionado con el fármaco en la leche, con niveles de trazas de tres metabolitos.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo: VENCLEXTA puede causar daño fetal [consulte Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas].

**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. En un estudio de toxicología en ratones, a los ratones se les administró venetoclax a 10, 30 o 100 mg / kg / día mediante sonda oral de 7 a 60 días de edad. Los signos clínicos de toxicidad incluyeron disminución de la actividad, deshidratación, palidez de la piel y postura encorvada a  $\geq 30$  mg / kg / día. Además, la mortalidad y los efectos del peso corporal ocurrieron a 100 mg / kg / día. Otros efectos relacionados con el venetoclax fueron disminuciones reversibles de linfocitos a  $\geq 10$  mg / kg / día; una dosis de 10 mg / kg / día es aproximadamente 0.06 veces la dosis clínica de 400 mg en una base de mg / m<sup>2</sup> para un niño de 20 kg.

**Uso geriátrico**

**Leucemia Linfocítica Crónica / Linfoma Linfocítico Pequeño:** -De los 352 pacientes previamente tratados con LLC / LLP evaluados para la seguridad de 3 ensayos abiertos de monoterapia con VENCLEXTA, 57% (201/352) tenían  $\geq 65$  años y 18% (62/352) tenían  $\geq 75$  años.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y la eficacia entre los pacientes mayores y los más jóvenes en los estudios de combinación y en monoterapia.

**Leucemia Mieloide Aguda:** De los 67 pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con azacitidina en el ensayo clínico, el 96% tenía  $\geq 65$  años y el 50% tenía  $\geq 75$  años. De los 13 pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con decitabina en el ensayo clínico, el 100% tenía  $\geq 65$  años y el 26% tenía  $\geq 75$  años. De los 61 pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con citarabina en dosis bajas, el 97% tenía  $\geq 65$  años y el 66% tenía  $\geq 75$  años.

Los datos de eficacia y seguridad presentados en las secciones Reacciones adversas y Estudios clínicos se obtuvieron de estos pacientes (consulte Reacciones adversas y Estudios clínicos). El número de pacientes es insuficiente para mostrar diferencias en la seguridad y la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

**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 requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl  $\geq 30$  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.

**Daño Hepático:** **No se recomiendan ajustes de dosis para pacientes con daño hepático leve (Child-Pugh A) o moderado (Child-Pugh B). Reducir la dosis de VENCLEXTA en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C); monitorear estos pacientes para detectar signos de toxicidad (ver Dosis y Administración y Farmacología Clínica).**

**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 bacteriana (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

Nicolás Ferrari  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA-#ANMAT  
Marta Alejandra Díaz  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



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.

### **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 mitocondrial externa y la activación de las caspasas. En estudios preclínicos, Venetoclax ha demostrado actividad citotóxica en células tumorales que sobreexpresan BCL-2.

**farmacodinamia:** Según los análisis de eficacia y respuesta de la exposición, se observó una relación entre la exposición al fármaco y una mayor probabilidad de respuesta en estudios clínicos en pacientes con LLC / LLP y en pacientes con LMA. En función de los análisis de la respuesta de la exposición para la seguridad, se observó una relación entre la exposición al fármaco y una mayor probabilidad de algunos eventos de seguridad en estudios clínicos en pacientes con LMA. No se observó una relación de exposición-seguridad en pacientes con LLC / LLP a dosis de hasta 1200 mg administrados en monoterapia y hasta 600 mg administrados en combinación con rituximab.

**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:** La media de Venetoclax ( $\pm$  desviación estándar)  $C_{max}$  en estado estacionario fue de  $2.1 \pm 1.1$  mcg/mL y  $AUC_{0-24}$  fue de  $32.8 \pm 16.9$  mcg  $\cdot$  h / mL luego de la administración de 400 mg una vez al día con una comida baja en grasas. El AUC de estado estacionario de Venetoclax aumentó proporcionalmente en el rango de dosis de 150 a 800 mg (0,25 a 1,33 veces la dosis máxima recomendada aprobada). La farmacocinética de venetoclax no cambia con el tiempo.

**Absorción:** Luego de múltiples administraciones orales, se alcanzó la concentración plasmática máxima de Venetoclax entre las 5-8 horas luego de la dosis.

**Efecto de los alimentos:** La administración con una comida baja en grasa (aproximadamente 512 kilocalorías, 25% de calorías de grasa, 60% de calorías de carbohidratos y 15% de calorías de proteína) aumentó la exposición a venetoclax en aproximadamente 3.4 veces y la administración con una comida de alto contenido de grasa (aproximadamente 753 kilocalorías, 55 El% de calorías de grasa, el 28% de calorías de carbohidratos y el 17% de calorías de proteínas aumentó la exposición a venetoclax de 5.1 a 5.3 veces en comparación con las condiciones de ayuno.

**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  $\mu$ M (0,87-26  $\mu$ g/ml). La tasa media sangre-plasma fue 0,57. El estimado de volumen aparente de distribución ( $V_{dss}/F$ ) 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.

**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.

**Poblaciones especiales:** No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de venetoclax en función de la edad (19 a 90 años), sexo, raza (blanco, negro, asiáticos y otros), peso, insuficiencia renal leve a moderada ( $CL_{cr}$  30 a 89 ml / min , calculado por Cockcroft-Gault), o insuficiencia hepática leve a moderada (bilirrubina total normal y aspartato transaminasa (AST) $>$  límite superior de normal (ULN) o bilirrubina total 1 a 3 veces el ULN). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave ( $CL_{cr}$   $<30$  ml / min) o diálisis sobre la farmacocinética de venetoclax.

Nicolas Ferrari  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN DGA#ANMAT  
Marta Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



**Pacientes con Daño Hepático**

Luego de una dosis única de VENCLEXTA de 50 mg, la exposición sistémica a venetoclax (AUC<sub>inf</sub>) fue 2.7-veces superior en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C) comparada con pacientes con función hepática normal (ver Dosis y Administración y Uso en Poblaciones Específicas). No se observaron diferencias clínicas relevantes en la exposición sistémica a venetoclax entre pacientes con daño hepático leve o moderado y pacientes con función hepática normal.

**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 C<sub>max</sub> y el ABC<sub>inf</sub> 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 [ver Dosis y Administración].

En pacientes con LMA, ajuste la dosis de VENCLEXTA y monitoree estrechamente para detectar signos de toxicidad por VENCLEXTA [ver Dosis y Administración].

Aumente 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 Dosis 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.

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 C<sub>max</sub> y el ABC<sub>inf</sub> 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.

**Efecto de VENCLEXTA en otras drogas**

**Warfarina:** El uso concomitante de VENCLEXTA aumenta la C<sub>max</sub> y la AUC<sub>inf</sub> de la warfarina [consulte Farmacología clínica], lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Controle de cerca la proporción normalizada internacional (INR) en pacientes que usan warfarina concomitantemente con VENCLEXTA.

**Sustratos P-gp:** El uso concomitante de VENCLEXTA incrementa la C<sub>max</sub> y la AUC<sub>inf</sub> de los sustratos de P-gp [consulte Farmacología clínica], lo que puede aumentar la toxicidad de estos sustratos. Evite el uso concomitante de VENCLEXTA con un sustrato de P-gp. Si un uso concomitante es inevitable, separar la dosificación del sustrato de P-gp al menos 6 horas de VENCLEXTA .

**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 Venetoclax y monitorear cuidadosamente la posible aparición de signos y síntomas del Síndrome de lisis tumoral), junto con otras toxicidades [ver 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 10 mg) * Semana 3 (7 comprimidos x 100 mg) * Semana 4 (14 comprimidos x 100 mg)
Estuche de 10 mg	14 comprimidos x 10 mg

Nicolás Ferrari  
Farmacéutico Apoderado  
AbbVie S.A.

IF-2019-90127533-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica - Directora Técnica  
AbbVie S.A.



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**

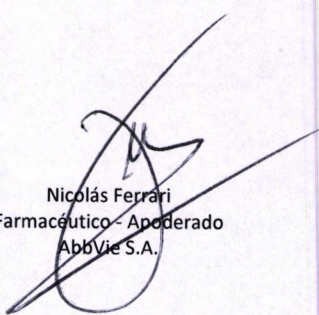
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

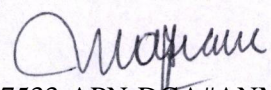
**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**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 N° 58111. - Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica.

Revisión: Julio 2019

  
Nicolás Ferrari  
Farmacéutico - Apoderado  
AbbVie S.A.

  
IF-2019-90127533-APN-DCA#ANMAT  
María Alejandra Blanc  
Farmacéutica –Directora Técnica  
AbbVie S.A.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-89733534 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:47:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:48:18 -03:00



**PROYECTO DE PACIENTE - 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.

**¿Qué es VENCLEXTA?**

VENCLEXTA es un medicamento recetado usado:

- para tratar a adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico pequeño (SLL)
- en combinación con azacitidina, o decitabina, o citarabina en dosis bajas para tratar a adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que:

- tienen 75 años de edad o más, o
- Tiene otras afecciones médicas que impiden el uso de quimioterapia estándar.

No se sabe si VENCLEXTA es seguro y efectivo 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.

**Antes de tomar VENCLEXTA, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:**

- Tiene problemas renales
- **Tiene Problemas Hepáticos**
- Tiene problemas con las sales o electrolitos de su cuerpo, como potasio, fósforo o calcio
- Tiene un historial de niveles altos de ácido úrico en la sangre o la gota
- Están programados para recibir una vacuna. No debe recibir una "vacuna viva" antes, durante o después del tratamiento con VENCLEXTA, hasta que su médico le indique que está bien. Si no está seguro del tipo de vacuna o inmunización, consulte a su médico. Es posible que estas vacunas no sean seguras o que no funcionen tan bien durante el tratamiento con VENCLEXTA.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. VENCLEXTA puede hacerle daño a tu bebé antes de nacer.
- Si puede quedar embarazada, su proveedor de atención médica debe hacer una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con VENCLEXTA.
- Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 30 días después de la última dosis de VENCLEXTA.
- Si queda embarazada o cree que está embarazada, informe a su proveedor de atención médica de inmediato.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si VENCLEXTA pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con VENCLEXTA.

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos de hierbas. VENCLEXTA y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y causar efectos secundarios graves. Consulte "¿Quién no debe tomar 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 VENCLEXTA 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.
- 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.

- Las infecciones Se han producido muertes e infecciones graves, como neumonía e infección sanguínea (sepsis) durante el tratamiento con VENCLEXTA. Su médico lo controlará y tratará de inmediato si tiene fiebre o cualquier signo de infección durante el tratamiento con VENCLEXTA.
- Informe a su médico de inmediato si tiene fiebre o cualquier signo de infección durante el tratamiento con VENCLEXTA.

Los efectos secundarios más comunes de VENCLEXTA cuando se usa en combinación con obinutuzumab o rituximab o solo en personas con LLC o LLP incluyen:

- Recuentos de plaquetas bajas
- Recuento bajo de glóbulos rojos
- Diarrea
- Náuseas
- Infección del tracto respiratorio superior
- Tos
- Dolor muscular y articular
- Cansancio
- Hinchazón de brazos, piernas, manos y pies

Los efectos secundarios más comunes de VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina o dosis bajas de citarabina en personas con LMA incluyen:

- Náuseas
- Diarrea
- Bajos recuentos de plaquetas
- Estreñimiento
- Fiebre con bajo recuento de glóbulos blancos
- Recuento bajo de glóbulos rojos
- Infección en la sangre
- Erupción
- Mareos
- Presión arterial baja
- Fiebre
- Hinchazón de brazos, piernas, manos y pies
- Vómitos
- Cansancio
- Dificultad para respirar
- Sangrado
- Infección en el pulmón
- Dolor de estómago (abdominal)
- Dolor en los músculos o la espalda
- Tos
- Dolor de garganta

VENCLEXTA puede causar problemas de fertilidad en los hombres. Esto puede afectar su capacidad para engendrar un hijo. Hable con su médico si le preocupa la fertilidad.

**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 prescritos 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 prescrita. 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 Argentinas, Buenos Aires.

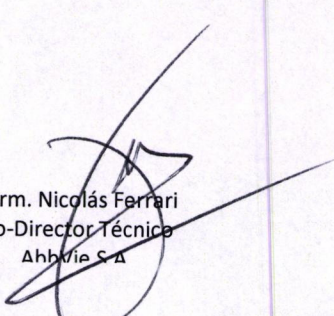
Importado y Distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240, Piso 13, C1001AFB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

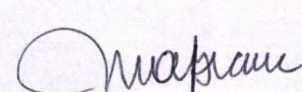
Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica.

**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.



IF-2019-90127533-APN-DGA#ANMAT  
Farm. María Alejandra Blanc  
Directora Técnica  
AbbVie S.A.  
Página 100 de 196





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-89733534 INF PAC

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:47:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:47:08 -03:00