



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 9672

BUENOS AIRES, 29 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000124-16-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ABBVIE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 9672

contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 09/08/2016 17:02:23 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-6307-16-3 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 9672

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VENCLEXTA y nombre/s genérico/s VENETOCLAX , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, por ABBVIE S.A. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 09/08/2016 17:02:23,

PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 09/08/2016 17:02:23, PROYECTO

DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 09/08/2016 17:02:23,

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF / 0 - 09/08/2016

17:02:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF / 0 -

09/08/2016 17:02:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE

PRIMARIO_VERSION09.PDF / 0 - 09/08/2016 17:02:23, PROYECTO DE RÓTULO DE

ENVASE PRIMARIO_VERSION10.PDF / 0 - 09/08/2016 17:02:23, PROYECTO DE

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 09/08/2016 17:02:23,

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 09/08/2016

17:02:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 -

09/08/2016 17:02:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE

SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 09/08/2016 17:02:23 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:

"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 9672

CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma ABBVIE S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribáse el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000124-16-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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 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 para 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 con receta utilizado para tratar a personas con leucemia linfocítica crónica (LLC) con deleción de 17p, que han recibido al menos un tratamiento previo. No se sabe si VENCLEXTA es seguro y eficaz en niños.

¿Quién no debe tomar VENCLEXTA?

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

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y sin receta médica, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. VENCLEXTA y otros medicamentos pueden afectar a cada uno de otros efectos secundarios graves que causan.

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

¿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 para 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 de rápida de inicio que viene con 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 por menos de 8 horas, tomar la dosis olvidada inmediatamente. Tomar la próxima dosis al día siguiente como siempre. Si olvida una dosis de VENCLEXTA por más de 8 horas, 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), o carambola mientras esté tomando VENCLEXTA. Estos productos pueden aumentar la cantidad de VENCLEXTA en su sangre.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de VENCLEXTA?

VENCLEXTA puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

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

Los efectos adversos más comunes de VENCLEXTA incluyen:

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

VENCLEXTA puede causar problemas de fertilidad en los hombres: Esto puede afectar su capacidad para ser padre de 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 efecto adverso 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 N°.....

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"



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Firma Digital

BARRERA Maria Pilar
APODERADO
ABBVIE SA
30-71239962-3

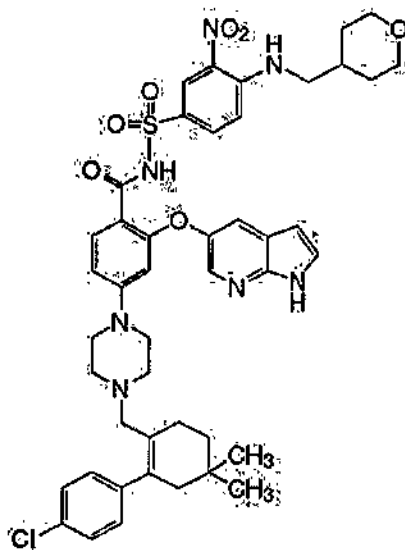
VENCLEXTA™

VENETOCLAX

Comprimidos Recubiertos de 10 mg, 50 mg y 100 mg - Vía de administración oral - Venta Bajo Receta Archivada

DESCRIPCIÓN:

Venetoclax es un inhibidor selectivo de la proteína BCL-2. Es un sólido de color amarillo claro a amarillo oscuro con la fórmula empírica $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$ y un peso molecular de 868,44. Venetoclax tiene una solubilidad acuosa muy baja. Venetoclax se describe químicamente como 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-((tetrahidro-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

VENCLEXTA está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) con deleción 17p, que han recibido al menos una terapia previa.

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 (TLS) y proporcionar hidratación profiláctica y anti-hiperuricémica a los pacientes antes de la primera dosis de VENCLEXTA para reducir el riesgo de TLS [ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones].

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

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

Tabla 1. Esquema de dosificación para la fase incremental

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

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 deberá ser administrado oralmente una vez al día hasta observar la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

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

La Tabla 2 a continuación describe la profilaxis recomendada en TLS y el monitoreo durante el tratamiento con VENCLEXTA basado en la determinación de la carga tumoral a partir de datos de ensayos clínicos.

Tabla 2. Profilaxis recomendada de TLS basada en la carga tumoral a partir de datos de ensayos clínicos (considerar todas las comorbilidades del paciente antes de la determinación final de la profilaxis y el programa de monitoreo).

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

ALC = recuento absoluto de linfocitos; LN = ganglio linfático.

^a Administrar la hidratación intravenosa para cualquier paciente que no pueda tolerar la hidratación oral.

^b Comenzar Alopurinol o inhibidor de la xantina oxidasa 2 a 3 días antes de la iniciación de VENCLEXTA.

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

^d Para los pacientes con riesgo de TLS, supervisar la química sanguínea a las 6 a 8 horas y a las 24 horas en cada dosis posterior del esquema incremental.

Modificaciones de dosis basadas en toxicidades: Puede requerirse interrupción de la administración y/o reducción de dosis. Ver Tabla 3 para modificaciones de dosis en caso de toxicidad hematológica y otras toxicidades relacionadas con VENCLEXTA, y la Tabla 4 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 TLS 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 3. Modificaciones de dosis recomendadas para toxicidades^a

Evento	Ocurrencia	Acción
Síndrome de lisis tumoral		
Cambios en la química sanguínea o síntomas sugestivos de TLS	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 4) [ver <i>Dosis y administración</i>].
		Para cualquier evento de TLS clínico, ^b reanudar a una dosis reducida luego de la resolución (ver Tabla 4) [ver <i>Dosis y Administración</i>].
Toxicidades no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 ó 4	1 ^{ra} 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 ^{da} y subsecuentes ocurrencias	Interrumpir VENCLEXTA. Seguir los lineamientos para reducción de dosis de la Tabla 3 cuando se reanuda el tratamiento con VENCLEXTA luego de la resolución. A criterio del médico puede que se produzca una reducción de la dosis mayor.

Toxicidades hematológicas		
Neutropenia grado 3 ó 4 con infección o fiebre; o toxicidades hematológicas grado 4 (excepto linfopenia) [ver Advertencias y precauciones]	1 ^a 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 ^a 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 3 cuando se reanuda el tratamiento con VENCLEXTA luego de la resolución. A criterio del médico puede que se produzca una reducción de la dosis mayor.

Considerar la discontinuación de VENCLEXTA en pacientes que requieren reducciones de dosis a menos de 100 mg durante más de 2 semanas.

^a Las reacciones adversas se han agrupado utilizando NCI CTCAE versión 4.0.

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

Tabla 4. Modificación de dosis para toxicidad durante el tratamiento con VENCLEXTA

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

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

Modificaciones de dosis para uso con inhibidores de la CYP3A: El uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores potentes de la CYP3A al inicio y durante la fase incremental está contraindicado. El uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A incrementa la exposición de Venetoclax (es decir, la C_{max} y el ABC, área bajo la curva, concentración vs tiempo) y puede incrementar el riesgo de TLS al inicio y durante la fase incremental [ver *Contraindicaciones*]. Para pacientes que han completado la fase incremental y están con dosis diaria regular de VENCLEXTA, reducir la dosis de VENCLEXTA en al menos 75% cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A.

Evitar el uso concomitante de VENCLEXTA con los inhibidores moderados de la CYP3A al inicio e inhibidores P-gp. Considerar tratamientos alternativos. Si se debe utilizar un inhibidor de CYP3A moderada o un inhibidor de P-gp, reducir la dosis de VENCLEXTA en al menos 50%. Estos pacientes deben controlarse más estrechamente para detectar signos de toxicidad [ver *Dosis y Administración*].

Resumir la dosificación de VENCLEXTA que se utilizó antes de iniciar el inhibidor de CYP3A o inhibidor P-gp, 2 a 3 días después de la suspensión del inhibidor [ver *Dosis y Administración de Drogas e Interacciones*].

Las recomendaciones para la gestión de las interacciones fármaco-fármaco se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Gestión de las posibles interacciones de VENCLEXTA con CYP3A y los inhibidores de P-gp.

Inhibidores	Iniciación y Fase incremental	Dosis diaria constante (Después de Fase incremental)
Inhibidor de CYP3A potente	Contraindicado	Evitar el uso de inhibidores o reducir la dosis de VENCLEXTA en al 75%
Inhibidor de CYP3A moderado		Evitar el uso de inhibidores o reducir la dosis de VENCLEXTA en al menos el 50%
Inhibidor de P-gp		

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

El uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores potentes de la CYP3A al inicio y durante la fase incremental está contraindicado [ver *Dosis y administración e Interacciones medicamentosas*].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

VENCLEXTA puede causar una reducción rápida del tumor y por lo tanto posee un riesgo de TLS en las 5 semanas iniciales de la fase incremental. Cambios en electrolitos consistentes con TLS 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 TLS es continuo basado en múltiples factores, incluyendo carga tumoral (Tabla 2) y comorbilidades. La función renal reducida (clearance de creatinina [CrCl] <80 ml/min) aumenta más el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo para los pacientes y deberán recibir profilaxis adecuada para TLS, 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 TLS al inicio y durante la fase incremental y pueden requerirse ajustes de dosis de Venetoclax [ver *Dosis y administración e Interacciones medicamentosas*].

Neutropenia: Se ha producido neutropenia grado 3 ó 4 en el 41% (98/240) de los pacientes tratados con VENCLEXTA [ver *Reacciones Adversas*]. Monitorear los recuentos de sangre completos a lo largo del período de tratamiento. Para neutropenia severa se recomiendan interrupciones de dosis o reducciones de dosis. Considerar medidas paliativas incluyendo antimicrobianos para cualquier signo de infección y el uso profiláctico de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF) [ver *Dosis y administración*].

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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otras drogas sobre VENCLEXTA

Venetoclax es metabolizado principalmente por la CYP3A4/5.

Inhibidores potentes de la CYP3A: El uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores potentes de la CYP3A (por ejemplo, Ketoconazol, Ritonavir, Conivaptán, Claritromicina, Indinavir, Itraconazol, Lopinavir, Telaprevir, Posaconazol y Voriconazol) al inicio y durante la fase incremental está contraindicado [ver *Contraindicaciones*].

Para pacientes que han completado la fase incremental y están con dosis diaria regular de VENCLEXTA, reducir la dosis de VENCLEXTA en al menos 75 % cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores moderados de la CYP3A y en al menos 4 veces cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A. Reanudar la dosis de VENCLEXTA que fue utilizada antes de comenzar con el inhibidor de la CYP3A 2 a 3 días luego de la discontinuación del inhibidor [ver Dosis y administración y Farmacología Clínica].

La coadministración de Ketoconazol aumentó la C_{max} de Venetoclax en 2,3 veces y 6,4 veces el ABC.

Inhibidores potentes de la CYP3A: Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A (por ejemplo, Eritromicina, Ciprofloxacina, Diltiazem, Dronedarona, Fluconazol, Verapamilo) o inhibidores de la P-gp (por ejemplo, Amiodarona, Azitromicina, Captopril, Carvedilol, Ciclosporina, Felodipino, Quercetina, Quinidina, Ranolazina, Ticagrelor) con VENCLEXTA. Considere la posibilidad de tratamientos alternativos. Si se deben utilizar un inhibidor de CYP3A moderado o un inhibidor de P-gp, reducir la dosis VENCLEXTA en al menos 50%. Controlar a los pacientes más de cerca para detectar signos de toxicidad por VENCLEXTA [ver Dosis y Administración y Farmacología clínica]. Reanudar la dosis de VENCLEXTA que se utilizó antes de iniciar el inhibidor de CYP3A o inhibidor P-gp, 2 a 3 días después de la suspensión del inhibidor [ver Dosis y Administración y Farmacología Clínica].

Evitar los productos de pomelo, naranjas de Sevilla, y tamarindo durante el tratamiento con VENCLEXTA, ya que contienen inhibidores de la CYP3A.

La coadministración de una sola dosis de Rifampicina, un inhibidor de la P-gp, aumentó la C_{max} de Venetoclax en un 106% y AUC en un 78%.

Inductores de la CYP3A: Evitar el uso concomitante de VENCLEXTA con inductores potentes de la CYP3A (por ejemplo, Carbamazepina, Fenitoína, Rifampicina, Hierba de San Juan) o inductores moderados de la CYP3A (por ejemplo, Bosentan, Efavirenz, Etravirina, Modafinilo, Nafcilina). Considerar tratamientos alternativos con una menor inducción de la CYP3A [ver Farmacología clínica].

La coadministración de una dosis diaria de Rifampicina, un inductor potente de la CYP3A, disminuyó la C_{max} de Venetoclax en un 42% y el ABC_{∞} en un 71%.

Efectos de VENCLEXTA sobre otras drogas

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

Experiencia de ensayos clínicos: La seguridad del agente único VENCLEXTA en la dosis diaria recomendada de 400 mg luego de un esquema de dosis incremental fue evaluada en 240 pacientes con LLC tratada previamente a partir de dos ensayos de

fase 2 y un ensayo de fase 1. En el conjunto de datos agrupados, la edad promedio de estos pacientes fue de 66 años (rango: 29 a 85 años), 95% eran de raza blanca y 69% eran hombres. El número promedio de terapias previas fue 3 (rango: 1 a 12) y la duración promedio del tratamiento al momento del análisis de datos fue de aproximadamente 10,3 meses (rango: 0 a 34,1 meses); aproximadamente 46% de los pacientes recibieron VENCLEXTA por más de 48 semanas.

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

Fueron reportadas reacciones adversas serias no relacionadas con la progresión de la enfermedad en el 43,8% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, neutropenia febril, pirexia, anemia hemolítica autoinmune, anemia y TLS.

Se produjeron discontinuaciones debidas a reacciones adversas no relacionadas con la progresión en 8,3% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune.

Los ajustes a la dosificación por reacciones adversas se produjeron en 9,6% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que conducen a ajustes en las dosis fueron neutropenia, neutropenia febril, y trombocitopenia.

Las reacciones adversas reportadas en 3 ensayos de pacientes con LLC tratada previamente utilizando el agente único VENCLEXTA fueron presentadas en la Tabla 6.

Tabla 6. Reacciones adversas^a reportadas en $\geq 10\%$ (cualquier grado) o $\geq 5\%$ (grado 3 ó 4) de los pacientes con LLC

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Cualquier grado (%) N=240	Grado 3 ó 4 (%) N=240
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^b	45	41
	Anemia ^c	29	18
	Trombocitopenia ^d	22	15
	Neutropenia febril	5	5
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	35	<1
	Náuseas	33	<1
	Vómitos	15	<1
	Constipación	14	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	21	2
	Pirexia	16	<1
	Edema periférico	11	<1
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	22	1
	Neumonía	8	5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipokalemia	12	4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	10	<1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	15	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	13	0

Las tasas de reacciones adversas reportadas en la tabla incluyen a todos los eventos adversos reportados sin considerar la causalidad.

Neutropenia/disminución del recuento de neutrófilos

Anemia/disminución de la hemoglobina

Trombocitopenia/disminución del recuento de plaquetas

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

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

En 66 pacientes con LLC comenzando con una dosis diaria de 20 mg e incrementándola durante 5 semanas hasta una dosis diaria de 400 mg, la tasa de TLS fue del 6%. Todos los eventos, aún aquellos que alcanzaron los criterios de TLS de laboratorio (anormalidades de laboratorio que llegaron a ≥ 2 del siguiente criterio dentro de las 24 horas con respecto a la otra: potasio >6 mmol/l, ácido úrico >476 μ mol/l, calcio $<1,75$ mmol/l o fósforo $>1,5$ mmol/l), fueron reportados como eventos TLS y ocurrieron en pacientes que tenían nódulos linfáticos ≥ 5 cm o ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. No se observaron en estos pacientes TLS con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita y/o convulsiones. Todos los pacientes tenían CrCl ≥ 50 ml/min.

Las anormalidades de laboratorio relevantes para TLS observadas en 66 pacientes con LLC que siguieron el esquema de dosis incremental y las medidas de profilaxis para TLS son presentadas en la Tabla 7.

Tabla 7. Eventos adversos emergentes del tratamiento del TLS y anormalidades de laboratorio relevantes reportadas en pacientes con LLC

Parámetro	Todos los grados (%) N=66	Grado ≥ 3 (%) N=66
TLS de laboratorio ^a	6	6
Hiperpotasemia ^b	20	2
Hiperfosfatemia ^c	15	3
Hipocalcemia ^d	9	3
Hiperuricemia ^e	6	2

^a Anormalidades de laboratorio que llegaron a ≥ 2 del siguiente criterio dentro de las 24 horas entre una y otra : potasio >6 mmol/l, ácido úrico >476 μ mol/l, calcio $<1,75$ mmol/l o fósforo $>1,5$ mmol/l; o intervención del médico.
^b Hiperpotasemia/potasio en sangre incrementado.
^c Hiperfosfatemia/fósforo en sangre incrementado.
^d Hipocalcemia/calcio en sangre disminuido.
^e Hiperuricemia/ácido úrico en sangre incrementado.

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.

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 embriofetal, 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 humana, los efectos de VENCLEXTA sobre el lactante o los efectos de VENCLEXTA sobre la producción de leche. Debido a que numerosas drogas son excretadas en la leche humana y debido a que el riesgo de reacciones adversas serias en niños pequeños lactantes por VENCLEXTA es desconocido, advertir a las mujeres que están amamantando que discontinúen el amamantamiento durante el tratamiento con VENCLEXTA.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

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

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

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

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

Uso geriátrico: De los 106 pacientes tratado previamente con LLC con delección p17 que fueron evaluados para eficacia, el 57% tenían ≥ 65 años de edad y el 17% de los pacientes tenían ≥ 75 años de edad.

De los 240 pacientes con LLC evaluados para seguridad a partir de 3 ensayos abiertos, 58 % eran pacientes de ≥ 65 años de edad y 17% tenían ≥ 75 años de edad.

En general no se observó diferencia en cuanto a la seguridad entre estos pacientes y los 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 TLS cuando inician el tratamiento con VENCLEXTA [ver *Dosis y administración*].

No se realizaron ensayos clínicos específicos en sujetos con insuficiencia renal. Menos del 0,1% de la dosis radioactiva de VENCLEXTA fue detectada en la orina. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl ≥ 30 ml/min) basado en los resultados de los análisis farmacocinéticos de la población [ver *Farmacología clínica*]. No se ha determinado una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl < 30 ml/min) o pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática: No se realizaron ensayos clínicos específicos en sujetos con insuficiencia hepática, no obstante un estudio de balance de masa en humanos mostró que Venetoclax se elimina por vía hepática. Aunque no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada en base a los resultados del análisis farmacocinético de la población [ver *Farmacología Clínica*], una tendencia de aumento de los eventos adversos se observó en pacientes con insuficiencia hepática moderada; se debe hacer un seguimiento de estos pacientes más de cerca en busca de signos de toxicidad durante el inicio y el período de escalamiento de dosis. No se ha determinado una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática severa.

TOXICOLOGIA PRECLINICA

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

Venetoclax no resultó mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacterial (Ames) *in vitro*, no indujo a aberraciones numéricas o estructurales en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* utilizando linfocitos de sangre periférica humana, y no fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratón *in vivo* a dosis hasta 833 mg/kg. El metabolito M27 fue negativo para actividad genotóxica en Ames *in vitro* y en ensayos de aberración cromosómica.

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

Toxicología y/o farmacología animal: En perros, Venetoclax causó necrosis de células individuales en varios tejidos, incluyendo vesícula biliar y páncreas exócrino, sin evidencia de alteración de la integridad del tejido o disfunción de un

órgano; estos hallazgos fueron mínimos a leves en magnitud. Luego de un período de dosificación de 4 semanas y subsecuente período de recuperación de 4 semanas, una necrosis mínima de células individuales aún estaba presente en algunos tejidos y no se había observado reversibilidad luego de períodos prolongados de dosificación o recuperación. Además, luego de aproximadamente 3 meses de dosificación diaria en perros, Venetoclax causó una decoloración blanca progresiva del pelaje debido a pérdida de melanina en el pelo.

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

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

Tabla 8. Características basales de los pacientes

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

^aN=105.

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

Tabla 9. Resultados de eficacia en pacientes con LLC con 17 p Del, tratados previamente evaluados por IRC

	VENCLEXTA (N=106)
ORR, n % (IC 95%)	85 (80,2) (71,3, 87,3)
CR + CRi n (%)	8 (7,5)
CR n %	6 (5,7)
CRi n %	2 (1,9)
nPR n (%)	3 (2,8)
PR n (%)	74 (69,8)

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

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

meses.

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

FARMACOLOGIA CLINICA

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

Electrofisiología cardíaca

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

Farmacocinética

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Interacciones medicamentosas

Ketoconazol: La coadministración de 400 mg una vez al día de Ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A P-gp y BCRP, durante 7 días en 11 pacientes con NHL tratado previamente incrementó la C_{max} de Venetoclax en 2,3 veces y el ABC (área bajo la curva de concentración vs tiempo) en 6,4 veces (ver Interacciones Medicamentosas).

Rifampicina Múltiples Dosis: La coadministración de una dosis diaria de 600 mg de Rifampicina, un inductor potente de la CYP3A, durante 13 días en 10 sujetos sanos disminuyó la C_{max} de Venetoclax en un 42% y el ABC $_{0-\infty}$ en un 71% (ver Interacciones Medicamentosas).

Rifampicina Única Dosis: La coadministración de una dosis única de 600 mg de Rifampicina, un inductor OATP1B1/1B3 y P-gp, en 11 sujetos sanos incrementó la C_{max} de Venetoclax en un 106% y el ABC $_{0-\infty}$ en un 78% (ver Interacciones Medicamentosas).

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

Warfarina: En un estudio de interacción droga-droga en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de 400 mg de Venetoclax con Warfarina resultó en un incremento de entre 18% a 28% en la C_{max} y el ABC $_{0-\infty}$ de R-Warfarina y S-Warfarina (ver Interacciones Medicamentosas).

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

Venetoclax es un sustrato de P-gp y BCRP así como también un inhibidor de P-gp y BCRP y un inhibidor débil del OATP1B1 *in vitro*. Para evitar una interacción potencial en el tracto gastrointestinal, la digoxina, un sustrato de P-gp de rango terapéutico estrecho, debería tomarse al menos 6 horas antes que VENCLEXTA. No se espera que Venetoclax inhiba a OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K a concentraciones clínicamente relevantes.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay antídoto específico para Venetoclax. En caso de sobredosificación, se recomienda controlar al paciente para detectar posibles signos o síntomas de reacciones adversas e instituir inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado. Si la misma fuera durante el período de escalamiento de dosis, interrumpir Venclexta y monitorear cuidadosamente la posible aparición de signos y síntomas del TLS (Síndrome de lisis tumoral), junto con otras toxicidades [véase Dosis y Administración]. Sobre la base del gran volumen de distribución de Venetoclax y su extensa unión a

proteínas, la diálisis es poco probable que resulte útil, para la eliminación de Venetoclax. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: En Argentina:

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

PRESENTACIÓN Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:

VENCLEXTA se presenta como se indica a continuación:

Envase - Presentación	Número de comprimidos
Pack inicial	Cada pack contiene cuatro estuches con blisters, cada uno para una administración semanal: <ul style="list-style-type: none"> • Semana 1 (14 comprimidos x 10 mg) • Semana 2 (7 comprimidos x 50 mg) • Semana 3 (7 comprimidos x 100 mg) • Semana 4 (14 comprimidos x 100 mg)
Estuche de 10 mg	14 comprimidos x 10 mg
Estuche de 50 mg	7 comprimidos x 50 mg
Frasco de 100 mg	120 comprimidos x 100 mg

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

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

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

Conservar a temperatura menor de 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

Importado y Distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240, Piso 13, C1001AFB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Certificado Nº XXXXXXXXX. - Directora Técnica: María Alejandra Blanco



Firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Aprobado por Disposición.....

USPI-0188- v 1.0

Revisión: Agosto 2016



firma Digital

BARRERA Maria Pilar
APODERADO
ABBVIE SA
30-71239962-3

abbvie

PROYECTO DE RÓTULO

VENCLEXTA[®]

VENETOCLAX 10 mg

SEMANA 1

14 comprimidos recubiertos – Vía oral -

COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Venetoclax. Excipientes: c.s.

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

ARGENTINA: AbbVie S.A. Certificado N° _____ -

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° y 30°C.

Venta Bajo Receta Archivada

Presione sobre el comprimido para removerlo	
DÍA 1	BEBA AGUA
DÍA 2	
DÍA 3	
DÍA 4	
DÍA 5	
DÍA 6	BEBA AGUA
DÍA 7	BEBA AGUA

Lote:

Vencimiento:

Revisado Agosto 2016.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


BARRERA Maria Pilar
APODERADO
ABBVIE SA
30-71239962-3

1

abbvie

PROYECTO DE RÓTULO

VENCLEXTA[®]

VENETOCLAX 50 mg

SEMANA 2

7 comprimidos recubiertos – Vía oral - Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Venetoclax. Excipientes: c.s.

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

ARGENTINA: AbbVie S.A. Certificado N° _____

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° y 30°C.

Venta Bajo Receta Archivada

Presione sobre el comprimido para removerlo	
DÍA 1	BEBA AGUA
DÍA 2	
DÍA 3	
DÍA 4	
DÍA 5	
DÍA 6	BEBA AGUA
DÍA 7	BEBA AGUA

Lote:

Vencimiento:

Revisado Agosto 2016.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

 **firma**
Digital

BARRERA Maria-Pilar
APODERADO
ABBVIE SA
30-71239962-3

abbvie

PROYECTO DE RÓTULO

VENCLEXTA[®]

VENETOCLAX 100 mg

SEMANA 3

7 comprimidos recubiertos – Vía oral - Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Venetoclax. Excipientes: c.s.

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

ARGENTINA: AbbVie S.A. Certificado N° _____ -

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° y 30°C.

Venta Bajo Receta Archivada

Presione sobre el comprimido para removerlo	
DÍA 1	BEBA AGUA
	DÍA 2
	DÍA 3
	DÍA 4
	DÍA 5
DÍA 6	BEBA AGUA
DÍA 7	BEBA AGUA

Lote:

Vencimiento:

Revisado Agosto 2016.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


BARRERA Maria-Pilar
APODERADO
ABBVIE SA
30-71239962-3

abbvie

PROYECTO DE RÓTULO

VENCLEXTA®

VENETOCLAX 100 mg

SEMANA 4

14 comprimidos recubiertos – Vía oral - Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Venetoclax. Excipientes: c.s.

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

ARGENTINA: AbbVie S.A. Certificado N° _____ -

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° y 30°C.

Venta Bajo Receta Archivada

Presione sobre el comprimido para removerlo	
DÍA 1	BEBA AGUA
	DÍA 2
	DÍA 3
	DÍA 4
	DÍA 5
DÍA 6	BEBA AGUA
DÍA 7	BEBA AGUA

Lote:

Vencimiento:

Revisado Agosto 2016.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



firma
Digital

BARRERA Maria-Pilar
APODERADO
ABBVIE SA
30-71239962-3

Página 1 de 1

1

abbvie

PROYECTO DE RÓTULO

VENCLEXTA®

VENETOCLAX 100 mg

120 comprimidos recubiertos + Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28, Polisorbato 80, Dióxido de silicio coloidal, Fosfato cálcico dibásico anhidro, Estearil fumarato sódico, Opadry II Amarillo 85F32450, Agua purificada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Según prescripción médica

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES: Ver prospecto adjunto o consulte a su médico.

INFORMACION SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° y 30°C.

Lote:

Vencimiento:

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

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

CHILE: Importado por AbbVie Productos Farmacéuticos Ltda. Av. Chile. Reg. I.S.P. N°

URUGUAY: Importa y Representa AbbVie S.A.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120918513



BARRERA Maria-Pilar
APODERADO
ABBVIE SA
30-71239962-3

Firma Digital

Revisado Agosto 2016.

1

abbvie

PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

VENCLEXTA®

VENETOCLAX 50 mg

SEMANA 2

7 comprimidos recubiertos – Vía oral - Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28, Polisorbato 80, Dióxido de silicio coloidal, Fosfato cálcico dibásico anhidro, Estearil fumarato sódico, Opadry II Beige 85F97497, Agua purificada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Según prescripción médica

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES: Ver prospecto adjunto o consulte a su médico.

INFORMACION SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° y 30°C.

Lote:

Vencimiento:

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

ARGENTINA: Importado y Distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240 - Piso 13 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina - Medicamento autorizado por el M.P. N° _____ - Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica

CHILE: Importado por: AbbVie Productos Farmacéuticos Ltda. Av. El Sur 1100 - P.O. Box 113 - Providencia, Santiago, Chile. Distribuido por: Novofarma Service S.A., Av. Víctor Uribe 2280 - Providencia, Santiago, Chile. Reg. S.I.P. N° _____ Venta bajo Receta Médica en Establecimientos Tipo A - Mayor información en www.isprch.cl

URUGUAY: Importado y representa: AbbVie S.A. Av. Italia 7519, Of. 401. Montevideo - Ley 15443. MSP Reg. N° XXXXX - Q.F. Laura Feijó

BARRERA Maria Pilar
APODERADO
ABBVIE SA
30-71239962-3

Página 1 de 1

Revisado Agosto 2016.

1

abbvie

PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

VENCLEXTA®

VENETOCLAX 100 mg

120 comprimidos recubiertos – Vía oral - Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28, Polisorbato 80, Dióxido de silicio coloidal, Fosfato cálcico dibásico anhidro, Estearil fumarato sódico, Opadry II Amarillo 85F32450, Agua purificada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Según prescripción médica

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES: Ver prospecto adjunto o consulte a su médico.

INFORMACION SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° y 30°C.

Lote:

Vencimiento:

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

ARGENTINA: Importado y Distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Buttani 1000, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. N° _____ Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica



CHIALE Carlos Alberto
CUI: 20130911113
(C1001AFB) Ciudad de Salud. Certificado

CHILE: Importado por: AbbVie Productos Farmacéuticos Ltda. Av. Antártica 1000, Santiago, Chile. Distribuido por: Novofarma Service S.A., Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Chile. Reg. I.S.P. N° _____ bajo Receta Médica en Establecimientos Tipo A - Mayor información en www.ispch.cl

URUGUAY: Importado y representa: AbbVie S.A. Av. Italia 7519, Of. 401. Montevideo Ley 15443. MSP Reg. N° XXXXX. Q.F. Laura Zerbi


BARRERA Maria-Pilar
APODERADO
ABBVIE SA
30-71239962-3

Revisado Agosto 2016.

1



PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

VENCLEXTA[®]

VENETOCLAX 10 mg, 50 mg y 100 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral - Venta Bajo Receta Archivada

<u>TRATAMIENTO DE INICIO</u>

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28, Polisorbato 80, Dióxido de silicio coloidal, Fosfato cálcico dibásico anhidro, Estearil fumarato sódico, Opadry II Amarillo 85F32450, Agua purificada.

Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28, Polisorbato 80, Dióxido de silicio coloidal, Fosfato cálcico dibásico anhidro, Estearil fumarato sódico, Opadry II Beige 85F97497, Agua purificada.

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28, Polisorbato 80, Dióxido de silicio coloidal, Fosfato cálcico dibásico anhidro, Estearil fumarato sódico, Opadry II Amarillo 85F32450, Agua purificada.

ESTE ENVASE CONTIENE: Un estuche SEMANA 1, conteniendo 14 comprimidos recubiertos de Venclexta / Venetoclax 10 mg; Un estuche SEMANA 2, conteniendo 7 comprimidos recubiertos de Venclexta / Venetoclax 50 mg; Un estuche SEMANA 3, conteniendo 7 comprimidos recubiertos de Venclexta / Venetoclax 100 mg; Un estuche SEMANA 4, conteniendo 14 comprimidos recubiertos de Venclexta / Venetoclax 100 mg.

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Según criterio médico, ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Lote:

Vencimiento:

Información Importante: La fecha de vencimiento que figura en este envase corresponde a la fecha de vencimiento más próxima de los envases semanales.

abbvie

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

ARGENTINA: 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° _____ - Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica.

CHILE: Importado por: AbbVie Productos Farmacéuticos Ltda. Av. El Salto 5380, Huechuraba, Santiago, Chile. Distribuido por: Novofarma Service S.A., Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Chile. Reg. I.S.P: N° _____ Venta bajo Receta Médica en Establecimientos Tipo A - Mayor información en www.ispch.c

URUGUAY: Importa y representa: AbbVie S.A. Av. Italia 7519, Of. 401. Montevideo - Ley 15443. MSP Reg. N° XXXXXX D.T. Q.F. Laura Zerbi

Revisado Agosto 2016.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BARRERA Maria-Pilar
APODERADO
ABBVIE SA
30-71239962-3

Página 2 de 2

2



30 de agosto de 2016

DISPOSICIÓN N° 9672

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58111

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000124-16-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

VENETOCLAX 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

642368

VENETOCLAX 50 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

642371

VENETOCLAX 100 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

642384

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2002

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 29 DE AGOSTO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 9672
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58111

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: ABBVIE S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7449

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VENCLEXTA

Nombre Genérico (IFA/s): VENETOCLAX

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

VENETOCLAX 50 mg

Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AMD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Excipiente (s)

COPOVIDONA K 28 333,4 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 80 29,2 mg NÚCLEO 1
FOSFATO CALCICO DIBASICO ANHIDRO 106,2 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL ANHIDRO 9,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2,6 mg NÚCLEO 1
OPADRY II BEIGE 85F97497 21,2 mg CUBIERTA 1
AGUA PURIFICADA trazas

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PE-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS POR 50 MG

Contenido por envase secundario: CADA ENVASE MENSUAL CONTIENE: UNA CAJA CON 14 COMPRIMIDOS DE 10 MG (SEMANA 1); UNA CAJA CON 7 COMPRIMIDOS DE 50 MG (SEMANA 2); UNA CAJA CON 7 COMPRIMIDOS DE 100 MG (SEMANA 3); UNA CAJA CON 14 COMPRIMIDOS DE 100 MG (SEMANA 4).

CADA ENVASE DE REFUERZO DE SEMANA 2 CONTIENE: 7 COMPRIMIDOS DE 50 MG.

Presentaciones: 7

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 669
(C1084AAD), CABA



Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica con delección del cromosoma 17p, que han recibido al menos una terapia previa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE IRELAND NL B.V.	MANORHAMILTON ROAD,	SLIGO	IRLANDA (IRLANDA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE INC.	1 NORTH WAUKEAGAN ROAD, NORTH CHICAGO	ILLINOIS	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE S.A.	EL MANGRULLO 160	BARRIO OBRERO FERROVIARIO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ANDREANI S.A.	AV. GENERAL LEMOS 2851	VILLA DE MAYO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE S.A.	7323/14	MANGRULLO 160	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

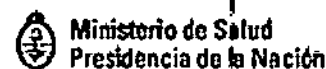
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



País de origen de elaboración: Irlanda (Irlanda)

País de procedencia del producto: Estados Unidos (Estados Unidos de América)

Nombre comercial: VENCLEXTA

Nombre Genérico (IFA/s): VENETOCLAX

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

VENETOCLAX 10 mg

Excipiente (s)

COPOVIDONA K 28 66,6 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 80 5,8 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL ANHIDRO 1,9 mg NÚCLEO 1
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0,5 mg NÚCLEO 1
FOSFATO CALCICO DIBASICO ANHIDRO 21,2 mg NÚCLEO 1
OPADRY II 85F32450 AMARILLO 4,2 mg CUBIERTA 1
AGUA PURIFICADA CSP trazas

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PE-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER POR 14 COMPRIMIDOS X 10 MG

Contenido por envase secundario: CADA ENVASE MENSUAL CONTIENE: UNA CAJA CON 14 COMPRIMIDOS DE 10 MG (SEMANA 1); UNA CAJA CON 7 COMPRIMIDOS DE 50 MG (SEMANA 2); UNA CAJA CON 7 COMPRIMIDOS DE 100 MG (SEMANA 3); UNA CAJA CON 14 COMPRIMIDOS DE 100 MG (SEMANA 4).

CADA ENVASE DE REFUERZO DE SEMANA 1 CONTIENE: 14 COMPRIMIDOS X 10 MG.

Presentaciones: 14

Tel (+54-11) 4340-0500 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 669
(C1084AAD), CABA



Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica con delección del cromosoma 17p, que han recibido al menos una terapia previa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE IRELAND NL B.V.	MANORHAMILTON ROAD,	SLIGO	IRLANDA (IRLANDA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE INC.	1 N WAUKEGAN RD, NORTH CHICAGO	ILLINOIS	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

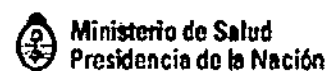
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE S.A.	EL MANGRULLO 160	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
ANDREANI S.A.	AV. GENERAL LEMOS 2851	VILLA DE MAYO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE S.A.	7323/14	MANGRULLO 160	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de origen de elaboración: Irlanda (Irlanda)

País de procedencia del producto: Estados Unidos (Estados Unidos de América)

Nombre comercial: VENCLEXTA

Nombre Genérico (IFA/s): VENETOCLAX

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

VENETOCLAX 100 mg

Excipiente (s)

COPOVIDONA K 28 666,6 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 80 58,3 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL ANHIDRO 18,9 mg NÚCLEO 1
FOSFATO CALCICO DIBASICO ANHIDRO 212,3 mg NÚCLEO 1
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 5,3 mg NÚCLEO 1
OPADRY II 85F32450 AMARILLO 42,5 mg CUBIERTA 1
AGUA PURIFICADA CSP trazas

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 669
(C1084AAD), CABA



SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PE-PCTFE (ACLAR) - BOTELLA PEAD BLANCA CON TAPA DE PP

Contenido por envase primario: BLISTERS POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 100 MG (SEMANA 3); BLISTERS POR 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 100 MG (SEMANA 4); BOTELLAS X 120 COMPRIMIDOS (MANTENIMIENTO)

Contenido por envase secundario: CADA ENVASE MENSUAL CONTIENE: UNA CAJA CON 14 COMPRIMIDOS DE 10 MG (SEMANA 1); UNA CAJA CON 7 COMPRIMIDOS DE 50 MG (SEMANA 2); UNA CAJA CON 7 COMPRIMIDOS DE 100 MG (SEMANA 3); UNA CAJA CON 14 COMPRIMIDOS DE 100 MG (SEMANA 4).

CADA BOTELLA DE MANTENIMIENTO CONTIENE: 120 COMPRIMIDOS DE 100 MG.

Presentaciones: 7, 14, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica con delección del cromosoma 17p, que han recibido al menos una terapia previa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1261AAO), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE IRELAND NL B.V.	MANORHAMILTON ROAD,	SLIGO	IRLANDA (IRLANDA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE INC.	1 N WAUKEGAN RD, NORTH CHICAGO	ILLINOIS	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE S.A.	EL MANGRULLO 160	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ANDREANI S.A.	AV. GENERAL LEMOS 2851	VILLA DE MAYO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE S.A.	7323/14	MANGRULLO 160	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de origen de elaboración: Irlanda (Irlanda)

País de procedencia del producto: Estados Unidos (Estados Unidos de América)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos.25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



Expediente N°: 1-0047-2001-000124-16-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA