



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2485-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 15 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-013009-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013009-17-9 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VENCLEXTA / VENETOCLAX Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, VENETOCLAX 10 mg – 50 mg – 100 mg; aprobada por Certificado N° 58.111.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION 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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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: COMPRIMIDO RECUBIERTO, VENETOCLAX 10 mg – 50 mg – 100 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-26805380--APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-26803631-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.111, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013009-17-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.15 09:22:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledé
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



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 con receta utilizado para tratar a pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) con deleción de 17p (determinada por un método aprobado y validado) o en pacientes con LLC sin deleción 17p, que han recibido al menos un tratamiento previo y que no tienen otras opciones de tratamiento disponibles.

No se sabe si VENCLEXTA es seguro y eficaz en niños

¿Quién no debe tomar VENCLEXTA?

IF-2017-26803631-APN DERM#ANMAT

Farm. Nicolas Ferrari
 Apoderado

Farm. Maria Alejandra Blanc
 página 1 de 4 Directora Técnica



Algunos medicamentos no deben tomarse cuando se empieza a tomar VENCLEXTA y mientras que la 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.

¿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 que viene. 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**, tomar la dosis olvidada inmediatamente. Tomar la próxima dosis al día siguiente como siempre. Si olvida una dosis de VENCLEXTA, no tome la dosis ese día. Tome la dosis de VENCLEXTA en su horario habitual al día siguiente.

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

¿Qué debo evitar mientras tomo VENCLEXTA?

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

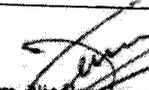
¿Cuáles son los posibles efectos adversos de VENCLEXTA?

VENCLEXTA puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

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

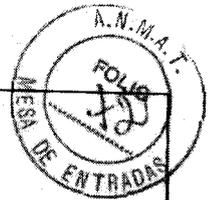
Los efectos adversos más comunes de VENCLEXTA incluyen:

- diarrea


Farm. Nicola Ferrari
Apoderado

IF-2017-26803631-APN-DEPM#ANMAT


Farm. María Alejandra Blanc
página 2 de 4 Directora Técnica
ABBVIE S.A.



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

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

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

¿Cómo debo almacenar VENCLEXTA?

Conservar a temperatura menor a 30°C.

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

Información general sobre VENCLEXTA

Los medicamentos algunas veces son 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).

Farm. Nicolás Ferrari
Acreditado

IF-2017-26803630-APN-DEPM#ANMAT

Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica

página 3 de 4

abbvie

2017

Revisión Agosto



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
Aprobado

IF-2017-26803631-APN-IFRM#ANMAT


Farm. María Alejandra Blanc
página 4 de 4 Directora Técnica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26803631-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Noviembre de 2017

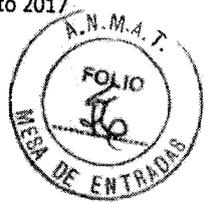
Referencia: inf pacientes 13009-17-9 certif 58.111

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.03 15:59:52 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.03 15:59:52 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

VENCLEXTA™

VENETOCLAX 10 mg, 50 mg y 100 mg

comprimidos recubiertos

Vía de administración oral - Venta Bajo Receta Archivada

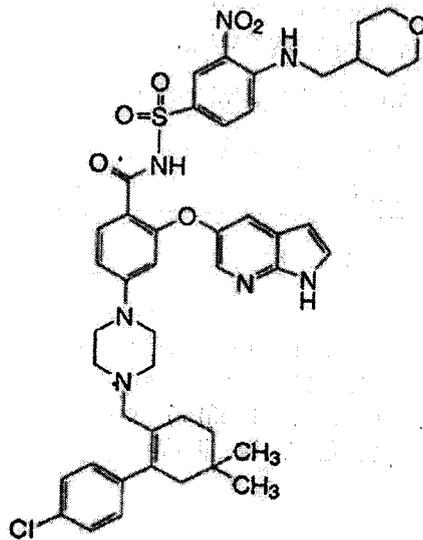
VENCLEXTA está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) con deleción 17p (determinada por un método aprobado y validado), o en pacientes con LLC sin deleción 17p que han recibido al menos una terapia previa, y para los que no haya otras opciones de tratamiento disponibles.

Esta aprobación de ANMAT está supeditada a estudios confirmatorios.

Para mayor información comunicarse con ANMAT Responde al 0800-333-1234 o a la Dirección Médica de AbbVie S.A. al 5282-7200

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:



Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

Onaplan

IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT
Farm. María Alejandra Blanc

Directora Técnica
AbbVie S.A.



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 como monoterapia para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) con deleción 17p (determinada por un método aprobado y validado) o pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) sin deleción 17p, que han recibido al menos una terapia previa; y para los que no haya otras opciones de tratamiento disponibles.

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

Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT
Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.



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 anomalías 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 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} Ajuste y frecuencia de las evaluaciones
		Hidratación ^a	Agentes antihiperuricémicos	
Baja	Todos los LN <5 cm y ALC <25 x 10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L)	Alopurinol ^b	Paciente ambulatorio Pre-dosis, 6 a 8 horas, y a las 24 horas -de la primera dosis de 20 mg y 50 mg 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 de la primera dosis de 20 mg y 50 mg Pre-dosis en las dosis posteriores del esquema incremental. Considere la posibilidad de hospitalización para pacientes con CrCl <80 ml / min a primera dosis de 20 mg y 50 mg; ver más abajo para el monitoreo en el hospital
Alto	Cualquier LN ≥10 cm o ALC ≥ 25 x 10 ⁹ /L y Cualquier LN ≥5 cm	Oral (1.5-2 L) e intravenoso (150-200 mL/hs si es tolerado)	Alopurinol; considerar Rasburicasa si el ácido úrico base 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, (basado en carga tumoral, cambios de laboratorio observados consistentes con TLS, 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.

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

Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-26805380-APN-DERM#ANNM AT
Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.

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 Dosis y administración].
		Para cualquier evento de TLS clínico, ^b reanudar a una dosis reducida luego de la resolución (ver Tabla 4) [ver Dosis y Administración].
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 ^{ra} 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 ^{da} 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 requieran 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 LS 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 AUC, área bajo la curva, concentración vs tiempo) y puede incrementar el riesgo de TLS al inicio y durante la fase incremental [ver Contraindicaciones].

Farm. Nicolás Ferrari
 Apoderado
 Abbvie S.A.

IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT
 Farm. María Alejandra Blanc
 Directora Técnica
 AbbVie S.A.



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].

Regresar a 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 continuo es 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 anomalías 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]. Además, los inhibidores de la P-gp pueden aumentar la exposición a venetoclax [ver 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

Nicolas Ferrari
 Farm. Nicolas Ferrari
 Apoderado
 AbbVie S.A.

Maria Alejandra Blanc
 IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT
 Farm. Maria Alejandra Blanc
 Directora Técnica
 AbbVie S.A.



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*].

.. TERACCIONES 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, miodarona, 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%.

La coadministración de venetoclax con azitromicina, un inhibidor de la P-gp, disminuyó la C_{max} y la AUC_{∞} del venetoclax en un 25% a 35%.

Evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de la P-gp durante el inicio y el período de escalamiento de dosis; si

Farm. Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT

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



se debe usar un inhibidor de la P-gp, vigilar estrechamente si hay signos de toxicidad.

La coadministración de 500 mg de azitromicina, un inhibidor de la P-gp, en el primer día seguido de 250 mg de azitromicina durante 4 días en 12 sujetos sanos, disminuyó la C_{max} y el AUC_{∞} del venetoclax en un 25% a 35%.

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 en estado estacionario, se recomienda que la tasa normalizada internacional (INR) sea monitoreada cercanamente en pacientes recibiendo Warfarina.

Sustratos de P-gp: La administración de una sola dosis de 100 mg de venetoclax con digoxina dio como resultado un aumento del 35% en la C_{max} de la digoxina y un aumento del 9% en la AUC_{∞} de la digoxina. Por lo tanto, la coadministración de sustratos de P-gp de índice terapéutico estrecho (por ejemplo, Digoxina, Everolimus y Sirolimus) con VENCLEXTA debe ser evitada. Si es necesario utilizar un sustrato de la P-gp de índice terapéutico estrecho, se debe administrar al menos 6 horas antes de VENCLEXTA.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

Farm. Nicolás Ferrari
Aprobado
AbbVie S.A.

IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT

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



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 adversas³ reportadas en ≥10% (cualquier grado) o ≥5% (grado 3 ó 4) de los pacientes con LLC

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Cualquier grado (%)	Grado 3 ó 4 (%) N=240
		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

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

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 13% (10/77; 5 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 medible ≥10 cm o aquellos con un ALC ≥25 x 10⁹/l y algún nódulo linfático medible ≥5 cm fueron hospitalizados para posibilitar una hidratación más intensiva y monitorear el primer día de dosificación de 20 mg y de 50 mg durante la fase incremental.

En 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 >6mmol/l, ácido úrico >476 μmol/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 ≥25 x 10⁹/l. No se observaron en estos

Farm. Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT
Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.

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)}		
Hiperpotasemia ^{b)}	6	6
Hiperfosfatemia ^{c)}	20	2
Hipocalcemia ^{d)}	15	3
Hiperuricemia ^{e)}	9	3
	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)} potasio en sangre incrementado.

^{c)} fósforo en sangre incrementado.

^{d)} calcio en sangre disminuido.

^{e)} 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 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 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*].

Farm. Nicolás Ferrari
 Apoderado
 AbbVie S.A.

IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT
 Farm. María Alejandra Blanc
 Directora Técnica
 AbbVie S.A.



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 determinó una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl < 30 ml/min) o pacientes en diálisis.

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

Farm. Nicolás Ferrari
Aporado
AbbVie S.A.

IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT
Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.



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 iCR, 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

Farm. Nicolás Ferrarri
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT
Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.

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.

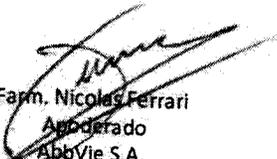
Metabolismo: Estudios *in vitro* demostraron que Venetoclax es metabolizado principalmente por la CYP3A4/5. M27 fue identificado como el metabolito principal en plasma con una actividad inhibitoria contra la BCL-2 que es al menos 58 veces menor que la de Venetoclax *in vitro*.

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 ($\text{CrCl} \geq 60$ y $<90 \text{ ml/min}$), 83 sujetos con insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} \geq 30$ y $<60 \text{ ml/min}$) y 210 sujetos con función renal normal ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$), 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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o sujetos en diálisis [ver Uso en poblaciones específica].


Farm. Nicolás Ferrari
Aprobado
AbbVie S.A.


IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT
Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.

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 en un 71% (ver *Interacciones Medicamentosas*).

Rifampicina Única Dosis: La coadministración de una dosis única de 600 mg de Rifampicina, un inhibidor OATP1B1/1B3 y P-gp, en 11 sujetos sanos incrementó la C_{max} de Venetoclax en un 106% y el ABC 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 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.

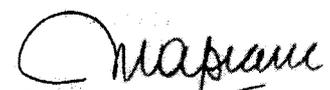
Venetoclax es un sustrato de P-gp y BCRP así como también un inhibidor de P-gp y BCRP y un inhibidor débil del OATP1B1 *in vitro*. Para evitar una interacción potencial en el tracto gastrointestinal, la digoxina, un sustrato de P-gp de rango terapéutico estrecho, debería tomarse al menos 6 horas antes 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 Venclaxta 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


 Farm. Nicolas Ferrari
 Apoderado
 Abbvie S.A.


 IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT
 Farm. Maria Alejandra Blanc
 Directora Técnica
 Abbvie S.A.

abbvie



- 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: Adreani Logística S.A., Av. General Lemos 2851, Villa de Mayo, Partido de Malvinas Argentinas, Buenos Aires.

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

Aprobado por Disposición.....

Revisión: Agosto 2017

Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
Abbvie S.A.

IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT
Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
Abbvie S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26805380-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Noviembre de 2017

Referencia: prospectos 13009-17-9 certif 58.111

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.03 16:05:40 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.03 16:05:40 -03'00'