



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-88444718-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-88444718-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VENCLEXTA / VENETOCLAX, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, VENETOCLAX 10 mg – 50 mg; aprobado por Certificado N° 58.111.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma ABBVIE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VENCLEXTA / VENETOCLAX, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, VENETOCLAX 10 mg – 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-04756439-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-04756374-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 la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-88444718-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

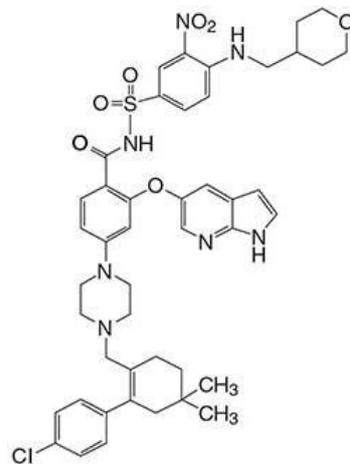
VENCLEXTA™

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

Vía de administración oral - Venta Bajo Receta Archivada

DESCRIPCIÓN

Venetoclax es un inhibidor selectivo de la proteína BCL-2. Es un sólido de color amarillo claro a amarillo oscuro con la fórmula empírica C₄₅H₅₀ClN₇O₇S 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)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida y tiene la siguiente estructura química:



COMPOSICIÓN

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

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

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

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

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

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

INDICACIONES Y USOS

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma linfocítico pequeño

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

Leucemia mieloide aguda

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

Código ATC L01XX

DOSIS Y ADMINISTRACION

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

Régimen de dosis recomendado para Leucemia linfocítica crónica/Linfoma linfocítico pequeño

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

El esquema de dosis incremental de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga tumoral (citorreducción) y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Esquema de escalonamiento de 5 semanas de Venclexta

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

Tabla 1. Esquema de dosificación para la fase incremental de 5 semanas para pacientes con LLC/LLP

Semana	VENCLEXTA - Dosis diaria oral
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 y siguientes	400 mg

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

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

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

VENCLEXTA en combinación con Rituximab: Inicie la administración de rituximab luego de que el paciente ha completado el escalonamiento con VENCLEXTA (ver Tabla 1) y haya recibido la dosis **recomendada** de 400 mg de VENCLEXTA **por vía oral una vez al día** por 7 días. Administre rituximab el día 1 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos, con rituximab dosificado a 375 mg/m² por vía intravenosa para el ciclo 1 y 500 mg/m² por vía intravenosa para los ciclos 2-6. Los pacientes deben continuar con VENCLEXTA 400 mg **por vía oral** una vez por día por 24 meses desde el día 1 del ciclo 1 de Rituximab.

Consulte el prospecto de rituximab para obtener información adicional sobre la dosis.

VENCLEXTA como monoterapia: La dosis recomendada de VENCLEXTA es 400 mg una vez al día después de que el paciente haya completado el escalonamiento **de 5 semanas**. Continuar con Venetoclax hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para Leucemia mieloide aguda

La dosis **recomendada** y el **escalonamiento** de VENCLEXTA depende del agente con el cual se combine. El esquema de dosificación de VENCLEXTA (incluyendo la fase incremental) se muestra en la Tabla 2. **Inicie la administración de VENCLEXTA en el día 1 del ciclo 1 en combinación con:**

- azacitidina 75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea una vez al día en los días 1-7 de cada ciclo de 28 días; o
- decitabina 20 mg/m² por vía intravenosa una vez al día en los días 1-5 de cada ciclo de 28 días; o
- citarabina 20 mg/m² por vía subcutánea una vez al día, en los días 1-10 de cada ciclo de 28 días.

Tabla 2. Esquema de dosificación para la fase incremental de 3 o 4 días en pacientes con LMA

Día	Venetoclax - Dosis diaria oral
1	100 mg
2	200 mg
3	400 mg

4 y posteriores	400 mg por vía oral una vez al día de cada ciclo de 28 días en combinación con azacitidina o decitabina	600 mg por vía oral una vez al día de cada ciclo de 28 días en combinación con dosis bajas de citarabina
-----------------	---	--

Venetoclax en combinación con **azacitidina o decitabina** o dosis bajas de citarabina, deberá ser continuado hasta observar la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Consulte el prospecto de azacitidina o decitabina para obtener información adicional sobre la dosis.

Evaluación del riesgo y profilaxis para síndrome de lisis tumoral (SLT): Pacientes tratados con VENCLEXTA pueden desarrollar SLT. Ver la sección correspondiente debajo para detalles específicos sobre el manejo. Evalúe los factores específicos del paciente para el nivel de riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) y proporcione hidratación profiláctica y anti-hiperuricémicos a los pacientes antes de la primera dosis de VENCLEXTA para reducir el riesgo de SLT.

Leucemia linfocítica crónica/ Linfoma linfocítico pequeño

VENCLEXTA puede causar una reducción rápida del tumor y por lo tanto posee un riesgo de SLT en las 5 semanas iniciales de la fase incremental. Los cambios químicos en la sangre pueden ocurrir rápidamente dentro de las 6 a 8 hs luego de la primera dosis de VENCLEXTA y en cada incremento de dosis. **El SLT también puede ocurrir al reanudar VENCLEXTA luego de una interrupción de la dosis. Ver la Tabla 4 y la Tabla 5 para las modificaciones de la dosis de VENCLEXTA tras la interrupción.**

El riesgo de SLT se basa en múltiples factores, **particularmente la reducción de la función renal (aclaramiento de la creatinina [CLcr] <80 mL/min) y la masa tumoral; la esplenomegalia también puede aumentar el riesgo de SLT.**

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. El riesgo puede disminuir a medida que la carga tumoral disminuye con el tratamiento con VENCLEXTA [ver *Advertencias y precauciones* y *Uso en Poblaciones Especiales*].

La Tabla 3 a continuación describe la profilaxis recomendada en SLT y el monitoreo durante el tratamiento con VENCLEXTA basado en la determinación de la carga tumoral a partir de datos de ensayos clínicos. **Considere todas las comorbilidades del paciente antes de la determinación final del programa de profilaxis y monitoreo. Vuelva a evaluar el riesgo de SLT al reiniciar VENCLEXTA después de una interrupción de la dosis que dure más de una semana durante la fase de incremento, o más de dos semanas después de la finalización de la misma. Establezca la profilaxis y el monitoreo según sea necesario.**

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

Carga Tumoral		Profilaxis		Evaluaciones de Sangre en Laboratorio ^{c,d}
		Hidratación ^a	Agentes anti hiperuricémicos ^b	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	Paciente ambulatorio Pre-dosis, 6 a 8 horas, y a las 24 horas -de la primera dosis de 20 mg y 50 mg Pre-dosis a las dosis posteriores del esquema incremental.
Media	Cualquier LN de 5 cm a LN <10 cm o ALC ≥ 25 x 10 ⁹ / L	Oral (1.5-2 L) y considerar adicional intravenoso	Alopurinol	Paciente ambulatorio Pre-dosis, 6 a 8 horas, 24 horas de la primera dosis de 20 mg y 50 mg Pre-dosis en las dosis posteriores del esquema incremental. Considere la posibilidad de hospitalización para pacientes con CrCl <80 ml / min a primera dosis de 20 mg y 50 mg; ver más abajo para el monitoreo en el hospital
Alto	Cualquier LN ≥10 cm o ALC ≥ 25 x 10 ⁹ / L y Cualquier LN ≥5 cm	Oral (1.5-2 L) e intravenoso (150-200 mL/hs si es tolerado)	Alopurinol; considerar Rasburicasa si el ácido úrico base 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 SLT, (basado en carga tumoral, cambios de laboratorio observados consistentes con SLT, o comorbilidades (Ver *Advertencias y Precauciones*) supervisar la química sanguínea a las 6 a 8 horas y a las 24 horas en cada dosis posterior del esquema incremental.

Leucemia mieloide aguda

Llevar adelante las medidas profilácticas listadas debajo:

- Todos los pacientes deberán tener un recuento de glóbulos blancos < 25 x 10⁹/l antes de comenzar con VENCLEXTA y se podrá requerir citorreducción previa al tratamiento.

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

Modificaciones de dosis basadas en reacciones adversas

Leucemia linfocítica crónica/ linfoma linfocítico pequeño

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

Tabla 4. Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en LLC/LLP^a

Reacción adversa	Ocurrencia	Modificación de la dosis
Síndrome de lisis tumoral		
Cambios en la química sanguínea o síntomas sugestivos de SLT (ver Advertencias y precauciones)	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
		Para cualquier evento de SLT clínico, ^b reanudar a una dosis reducida luego de la resolución
Reacciones Adversas 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.
	2 ^{da} y subsecuentes ocurrencias	Interrumpir VENCLEXTA. Seguir los lineamientos para reducción de dosis de la tabla 5 cuando se reanuda el tratamiento con VENCLEXTA luego de la resolución. A criterio del médico puede que se produzca una reducción de la dosis mayor.
Reacciones Adversas 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. 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. Seguir los lineamientos para reducción de dosis de la tabla 5 cuando se reanuda el tratamiento con VENCLEXTA luego de la resolución. A criterio del médico puede que se produzca una reducción de la dosis mayor.
Considerar la discontinuación de VENCLEXTA en pacientes que requieren reducciones de dosis a menos de 100 mg durante más de 2 semanas.		
^a Las reacciones adversas se han agrupado utilizando NCI CTCAE versión 4.0.		
^b SLT clínico se definió como SLT de laboratorio con consecuencias clínicas tales como la insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas y muerte súbita y / o convulsiones.		

Tabla 5. Reducción de dosis recomendada en caso de por reacciones adversas durante el tratamiento con VENCLEXTA en CLL/LLP

Dosis durante la interrupción, mg	Dosis de reinicio, mg ^{a,b}
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.

^b Si una interrupción de la dosis dura más de una semana durante la fase de incremento o más de dos semanas después de la finalización de la misma, reevalúe el riesgo de SLT y determine si es necesario reiniciar con una dosis reducida [ver *Dosis y administración*].

Leucemia mieloide aguda:

Monitorear los recuentos sanguíneos frecuentemente hasta la resolución de las citopenias. **La modificación de la dosis y las interrupciones por citopenias dependen del estado de remisión. Las modificaciones de dosis de VENCLEXTA para reacciones adversas se presentan en la Tabla 6.**

Tabla 6. Modificaciones de dosis de VENCLEXTA recomendadas en caso de reacciones adversas en LMA

Reacción adversa	Incidencia	Modificación de la dosis
Reacciones adversas hematológicas		
Neutropenia grado 4 con o sin fiebre o infección; o trombocitopenia grado 4 [ver advertencias y precauciones]	Aparición antes de lograr la remisión ^a	En la mayoría de los casos, no interrumpa VENCLEXTA en combinación con azacitidina, decitabina o una dosis baja de citarabina debido a citopenias antes de lograr la remisión.
	Primera aparición después de lograr la remisión y que dura por lo menos 7 días	Retrase el ciclo subsiguiente de VENCLEXTA en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis bajas y monitoree los recuentos sanguíneos. Una vez resuelto hasta Grado 1 o 2, reanude VENCLEXTA a la misma dosis en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina de baja dosis.
	Apariciones posteriores en ciclos después de lograr la remisión y que duren 7 días o más	Retrase el ciclo subsiguiente de VENCLEXTA en combinación con azacitidina, o decitabina, o citarabina en dosis bajas y monitoree los recuentos sanguíneos. Una vez resuelto hasta Grado 1 o 2, reanude VENCLEXTA a la misma dosis en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina de baja dosis, y reduzca la duración de VENCLEXTA en 7 días durante cada uno de los ciclos subsiguientes, como por ejemplo 21 días en lugar de 28 días.
Reacciones adversas no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas grado 3 o 4 [ver Reacciones adversas]	Cualquier aparición	Interrumpa VENCLEXTA si no se resuelve con cuidados paliativos. Una vez resuelto hasta grado 1 o nivel basal, reanude VENCLEXTA con la misma dosis.

^aRecomiende la evaluación de la médula ósea.

Modificaciones de dosis en caso de interacción con medicamentos

Inhibidores de la CYP3A fuertes o moderados o inhibidores de la P-gp: La Tabla 7 describe la contraindicación de VENCLEXTA o la modificación de la dosis basada en el uso concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A o un inhibidor de la P-gp [consulte Interacciones con los medicamentos] al inicio, durante o después de la fase de aceleración.

Reanude la dosis de VENCLEXTA que se usó antes del uso concomitante de un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A o un inhibidor de la gpP 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor

[ver Dosificación y administración e Interacciones de drogas].

Tabla 7. Manejo de interacciones potenciales de VENCLEXTA con inhibidores de la CYP3A y P-gp

Inhibidores	Inicio y fase incremental		Dosis diaria regular (luego de la fase incremental) ^a
Posaconazol	LMA	Día 1 – 10 mg Día 2 – 20 mg Día 3 – 50 mg Día 4 – 70 mg	Reducir la dosis de VENCLEXTA a 70 mg.
	LLC	Contraindicado	
Inhibidor potente de la CYP3A	LLC	Contraindicado	Reducir la dosis de VENCLEXTA a 100 mg o menos.
	LMA	Día 1 – 10 mg Día 2 – 20 mg Día 3 – 50 mg Día 4 – 100 mg o menos	
Inhibidor moderado de la CYP3A	Reducir la dosis de VENCLEXTA en al menos un 50%		

^aEn pacientes con LLC, evitar el uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A. Considerar medicamentos alternativos o reducir la dosis de VENCLEXTA como se describe en la Tabla 7.

Modificaciones de dosis para pacientes con daño hepático severo: Reducir la dosis de VENCLEXTA diaria en un 50% en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C); monitorear a los pacientes para detectar **reacciones adversas** (ver Uso en poblaciones Específicas).

Administración:

Indicar a los pacientes sobre lo siguiente:

- Tomar VENCLEXTA con una comida y agua.

- Tomar VENCLEXTA aproximadamente a la misma hora cada día.
- Tragar los comprimidos de VENCLEXTA enteros. No masticar, triturar ni romper los comprimidos antes de tragarlos.

Si el paciente olvida una dosis de VENCLEXTA dentro de las 8 horas del tiempo en el que usualmente la toma, el paciente deberá tomar la dosis olvidada tan pronto como sea posible y reanudar el esquema de dosificación diario normal. Si un paciente olvida una dosis por más de 8 horas, el paciente no deberá tomar la dosis olvidada y deberá reanudar el esquema de dosificación usual al día siguiente.

Si el paciente vomita luego de recibir la dosis, no deberá tomar otra dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se deberá tomar en el horario habitual.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de lisis tumoral: Ha ocurrido síndrome de lisis tumoral, incluyendo eventos fatales y fallas renales que requieren diálisis, en pacientes **tratados** con VENCLEXTA [ver *Reacciones adversas*].

VENCLEXTA puede causar una rápida reducción del tumor y, por tanto, supone un riesgo de SLT en el inicio y durante la fase de incremento en todos los pacientes, y durante el reinicio tras la interrupción de la dosis en pacientes con LLC/LLP. Los cambios en la química sanguínea consistentes con el SLT que requieren un manejo rápido pueden ocurrir desde 6 a 8 horas después de la primera dosis de VENCLEXTA y en cada incremento de la dosis. Se ha informado de la existencia de SLT, incluidos casos mortales, después de una única dosis de 20 mg de VENCLEXTA.

En pacientes con LLC/LLP que siguieron la dosis actual (5 semanas) y las medidas de profilaxis y monitoreo de SLT, la tasa de SLT fue del 2% en los estudios de monoterapia con VENCLEXTA LLC. La tasa de SLT se mantuvo consistente con VENCLEXTA en combinación con obinutuzumab o rituximab. Con un aumento gradual de la dosis de 2 a 3 semanas y una dosis inicial más alta en pacientes con LLC/LLP, la tasa de SLT fue del 13% e incluyó muertes e insuficiencia renal [consulte *Reacciones adversas*].

En pacientes con LMA que siguieron el escalonamiento de dosis de 3 días y las medidas de profilaxis y monitoreo de SLT, la tasa de SLT fue de 1.1% en los pacientes que recibieron VENCLEXTA en combinación con azacitidina (VIALE-A). En pacientes con AML que siguieron el escalonamiento de 4 días y las medidas de profilaxis y monitoreo de SLT, la tasa de SLT fue de 5.6% e incluyó muertes e insuficiencia renal en pacientes que recibieron VENCLEXTA en combinación con dosis bajas de citarabina (VIALE-C) [ver *Reacciones adversas*].

El riesgo de SLT se basa en múltiples factores, **particularmente la reducción de la función renal, la masa tumoral y el tipo de malignidad. La esplenomegalia también puede aumentar el riesgo de SLT en pacientes con LLC/LLP.**

Se deberá evaluar el riesgo para los pacientes y **proporcionar** profilaxis adecuada para SLT, incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitorear los análisis de sangre y manejar las anomalías de manera rápida. Utilizar medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) a medida que aumenta el riesgo en general. **Interrumpa la administración si es necesario; al reiniciar VENCLEXTA, siga la guía de modificación de la dosis [ver Dosis y administración y Uso en poblaciones específicas].**

El uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax y puede incrementar el riesgo de SLT al inicio y durante la fase incremental de VENCLEXTA. **En pacientes con LLC/LLP, la coadministración de VENCLEXTA con inhibidores fuertes de CYP3A está contraindicada en el inicio y durante la fase de incremento de 5 semanas (ver *Contraindicaciones*). Para pacientes con LMA, reducir la dosis de VENCLEXTA cuando se coadministra con inhibidores fuertes de CYP3A en la iniciación y durante la fase de incremento de 3 o 4 días. Para pacientes con LLC/LLP o LMA, reduzca la dosis de VENCLEXTA cuando se coadministra con inhibidores moderados de CYP3A4 o inhibidores de P-gp [ver Dosis y administración e Interacciones medicamentosas].**

Neutropenia: En pacientes con LLC, la neutropenia de grado 3 o 4 se desarrolló en 63% a 64% de los pacientes y la neutropenia de grado 4 se desarrolló en 31% a 33% de los pacientes tratados con VENCLEXTA en **estudios de** combinación y de monoterapia. Se produjo neutropenia febril en 4 a 6% de los pacientes consulte *Reacciones Adversas*]

En pacientes con LMA, los recuentos basales de neutrófilos empeoraron en el 95% al 100% de los pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina o citarabina en dosis bajas. La neutropenia puede recurrir con ciclos de terapia posteriores.

Monitorear los recuentos sanguíneos completos durante todo el período de tratamiento. **Para la interrupción y reanudación de la dosis de VENCLEXTA en caso de neutropenia severa, consulte la Tabla 4 para la CLL y la Tabla 6 para AML** Considere medidas de apoyo que incluyan antibióticos y uso de factores de crecimiento (p. Ej., G-CSF) [ver Dosis y administración, Contraindicaciones, Interacciones medicamentosas y Propiedades Farmacológicas]

Infeción seria: Se han notificado infecciones graves, incluidos eventos de sepsis y eventos con desenlace fatal en pacientes tratados con

VENCLEXTA [ver Reacciones Adversas]. Monitorear a los pacientes para detectar fiebre y cualquier síntoma de infección y trate de inmediato. Interrumpir la dosificación según corresponda. **Para reanudar la dosis, ver Tabla 4 para LLC y Tabla 6 para LMA (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. Avise a los pacientes que las vacunas pueden ser menos efectivas.

Toxicidad embrio-fetal: Basándose en su mecanismo de acción y los resultados en animales, VENCLEXTA puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio embriofetal realizado en ratones, la administración de Venetoclax a las hembras preñadas, a exposiciones equivalentes a la observada en los pacientes con la dosis recomendada de 400 mg al día, resultó en la pérdida posterior a la implantación y la disminución del peso fetal. **Advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Asesorar a las mujeres con capacidad reproductiva la utilización de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con VENCLEXTA y durante al menos 30 días después de la última dosis [ver Uso en poblaciones específicas].**

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otras drogas sobre VENCLEXTA

Venetoclax es metabolizado principalmente por la CYP3A4/5.

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

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

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

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

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

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

Inductores de CYP3A fuertes o moderados: El uso concomitante con un inductor de CYP3A fuerte disminuye la C_{max} y la AUC_{inf} de venetoclax [ver Farmacología Clínica], lo que puede disminuir la eficacia de VENCLEXTA. Evite el uso concomitante de VENCLEXTA con inductores fuertes de CYP3A o inductores moderados de CYP3A.

Efectos de VENCLEXTA sobre otras drogas

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

En LLC/LLP, la población de seguridad refleja la exposición a VENCLEXTA como monoterapia en pacientes en los estudios M13-982, M14-032 y M12-175 y en combinación con obinutuzumab o rituximab en pacientes en los estudios CLL14 y MURANO. En esta población de seguridad con LLC/LLP, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) para VENCLEXTA fueron neutropenia,

trombocitopenia, anemia, diarrea, náuseas, infección de las vías respiratorias superiores, tos, dolor musculoesquelético, fatiga y edema.

En LMA, la población de seguridad refleja la exposición a VENCLEXTA en combinación con decitabina, azacitidina o citarabina en dosis bajas en pacientes en los estudios M14-358, VIALE-A y VIALE-C. En esta población de seguridad, las reacciones adversas más comunes ($\geq 30\%$ en cualquier ensayo) fueron náuseas, diarrea, trombocitopenia, estreñimiento, neutropenia, neutropenia febril, fatiga, vómitos, edema, piroxia, neumonía, disnea, hemorragia, anemia, erupción cutánea, dolor abdominal, sepsis, dolor musculoesquelético, mareos, tos, dolor orofaríngeo e hipotensión.

Leucemia Linfocítica Crónica / Linfoma Linfocítico Pequeño

VENCLEXTA en combinación con Obinutuzumab: La seguridad de VENCLEXTA en combinación con obinutuzumab (VEN + G) (N= 212) versus obinutuzumab en combinación con clorambucilo (GClb) (N=214) se evaluó en CLL14, un ensayo aleatorizado, de control activo, en pacientes con LLC no tratados previamente. Pacientes aleatorizados al brazo VEN + G fueron tratados con VENCLEXTA y obinutuzumab en combinación durante seis ciclos, luego con VENCLEXTA como monoterapia durante seis ciclos adicionales. Los pacientes iniciaron la primera dosis del escalonamiento de 5 semanas para VENCLEXTA en el día 22 del ciclo 1 y una vez completado, continuaron con VENCLEXTA 400 mg **por vía oral** una vez al día durante un total de 12 ciclos. El ensayo requirió una Escala de Calificación de Enfermedad Acumulativa total (CIRS) > 6 o CLcr < 70 ml / min, transaminasas hepáticas y bilirrubina total ≤ 2 veces el límite superior de lo normal, y excluyó a los pacientes con cualquier puntuación individual de insuficiencia órgano/sistema de 4 por CIRS, con excepción de los ojos, oídos, nariz y garganta. **La mediana de la duración de la exposición a VENCLEXTA fue de 10.5 meses (rango: 0 a 13.5 meses) y la mediana del número de ciclos de obinutuzumab fue de 6 en el brazo de VEN+G.**

Se notificaron reacciones adversas graves en el 49 % de los pacientes del brazo de VEN+G, la mayoría de las veces debidas a neutropenia febril y neumonía (5 % cada una).

Las reacciones adversas fatales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y con inicio dentro de los 28 días del último tratamiento del estudio se informaron en el 2% (4/212) de los pacientes, la mayoría de las veces por infección.

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

En la **Tabla 8** se presentan las reacciones adversas identificadas en el CLL14.

Tabla 8: Reacciones adversas comunes ($\geq 10\%$) en pacientes tratados con VEN + G en CLL14

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

^a Incluye múltiples términos de reacción adversa.

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

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

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

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

Durante el tratamiento con VENCLEXTA en monoterapia después de completar VEN + G, la reacción adversa que se produjo en $\geq 10\%$ de pacientes fue neutropenia (26%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más comunes ($\geq 2\%$ de los pacientes) fueron neutropenia (23%) y anemia (2%).

En la Tabla 9 presentan las anomalías de laboratorio en el estudio CLL14.

Tabla 9: Anormalidades de laboratorio nuevas o que empeoran clínicamente importantes y que ocurren a $\geq 10\%$ en pacientes tratados con VEN + G en CLL14

Anormalidades de laboratorio ^a	VENCLEXTA + Obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + Chlorambucilo (N = 214)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Leucopenia	90	46	89	41
Linfopenia	87	57	87	51
Neutropenia	83	63	79	56
Trombocitopenia	68	28	71	26
Anemia	53	15	46	11
Química				
Aumento de la creatinina en sangre	80	6	74	2
Hipocalcemia	67	9	58	4
Hiperpotasemia	41	4	35	3
Hiperuricemia	38	38	38	38

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

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

VENCLEXTA en combinación con Rituximab: La seguridad de VENCLEXTA en combinación con rituximab (VEN + R) (N=194) versus bendamustina en combinación con rituximab (B + R) (N=188) se evaluó en MURANO, un estudio aleatorizado de etiqueta abierta, en pacientes con LLC que habían recibido al menos una terapia previa.

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

En el momento del análisis, la duración media de la exposición a VENCLEXTA fue de 22 meses y la mediana del número de ciclos de rituximab fue de 6 en el brazo de VEN+R.

Se notificaron reacciones adversas graves en el 46 % de los pacientes del brazo de VEN+R, siendo la más frecuente ($\geq 5\%$) neumonía (9 %).

En el grupo de VEN + R, las reacciones adversas fatales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y en los 30 días posteriores al último tratamiento con VENCLEXTA y / o 90 días del último rituximab se informaron en el 2% (4/194) de los pacientes.

Las discontinuaciones debidas a eventos adversos ocurrieron en el 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Las reducciones de dosis debidas a eventos adversos ocurrieron en el 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Las interrupciones de dosis debidas a eventos adversos ocurrieron en el 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. **La neutropenia y la trombocitopenia condujeron cada una a la discontinuación de VENCLEXTA en el 3 % de los pacientes. La neutropenia condujo a la interrupción de la dosis de VENCLEXTA en el 46% de los pacientes**

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

La Tabla 10 presenta las reacciones adversas identificadas en el estudio MURANO

Tabla 10. Resumen de reacciones adversas reportadas con una incidencia de $\geq 10\%$ en pacientes tratados con VENCLEXTA más rituximab

Clasificación por órganos y sistema	Venetoclax + Rituximab N=194		Bendamustina + Rituximab N=188	
	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado ≥3%	Todos los grados%	Grado ≥3%
Trastornos de la sangre y el Sistema linfático				
Neutropenia	65 (muy común)	62	50	44
Anemia^a	16	11	23	14
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40 Muy común	3	17	1
Nausea	21	1	34	1
Constipación	14	<1	21	0
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	39 (muy común)	2	23	2
Infecciones del tracto respiratorio inferior ^a	18	2	10	2
Neumonía^a	10	7	14	10
Trastornos generales y condiciones en sitio de administración				
Fatiga^a	22	2	26	<1
^a Incluye varios términos de reacciones adversas.				

Basado en el perfil de seguridad existente de VENCLEXTA, otras reacciones adversas **clínicamente importantes** (todos los grados) reportadas en **≤10% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab** incluyen:

Trastornos de la sangre y el Sistema linfático: neutropenia febril (4%).

Trastornos gastrointestinales: vómitos (8%)

Infecciones e infestaciones: sepsis (≤1%)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: síndrome de lisis tumoral (3%)

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

Tabla 11. Empeoramientos o nuevas anomalías de laboratorio, clínicamente importantes en pacientes tratados con VEN+R en MURANO

Anormalidades de laboratorio	VENCLEXTA + Rituximab (N=194)		Bendamustina + Rituximab (N=188)	
	Todos los grados ^a (%)	Grado 3 ó 4 (%)	Todos los grados ^a (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Hematología				
Leucopenia	89	46	81	35
Linfopenia	87	56	79	55
Neutropenia	86	64	84	59
Anemia	50	12	63	15
Trombocitopenia	49	15	60	20
Química				
Creatinina en Sangre incrementada	77	≤1	78	1
Hipocalcemia	62	5	51	2
Hiperuricemia	36	36	33	33
Hiperpotasemia	24	3	19	2

^a Incluye empeoramientos o nuevas anomalías de laboratorio o con empeoramientos desde estado basal desconocido

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

VENCLEXTA como monoterapia

La seguridad de VENCLEXTA se evaluó en los datos agrupados de tres ensayos de un solo brazo (M13-982, M14-032 y M12-175). Los pacientes recibieron VENCLEXTA de 400 mg por vía oral una vez al día después de completar la fase de incremento (N=352). La duración mediana del tratamiento con VENCLEXTA en el momento del análisis de los datos fue de 14,5 meses (rango: 0 a 50 meses). El 52% de los pacientes recibió VENCLEXTA durante más de 60 semanas.

En el conjunto de datos agrupados, la edad media fue de 66 años (rango: 28 a 85 años), 93% eran blancos y 68% eran hombres. La mediana del número de terapias anteriores fue 3 (rango: 0 a 15).

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

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

En la Tabla 12 se presentan las reacciones adversas identificadas en estos ensayos.

Tabla 12. Reacciones adversas^a reportadas en $\geq 10\%$ (todos los grados) o $\geq 5\%$ (grado ≥ 3) de los pacientes tratados previamente con LLC/LLP (Monoterapia con Venclexta)

	Reaccion adversa por órgano y sistema	Venclexta N=352	
		Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^b	50	45
	Anemia ^c	33	18
	Trombocitopenia ^d	29	20
	Linfopenia ^a	11	7
	Neutropenia febril	6	6
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	3
	Náuseas	42	1
	Dolor abdominal ^a	18	3
	Vómitos	16	1
	Constipación	16	<1
	Mucositis ^a	13	<1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	32	4
	Edema ^a	22	2
	Pirexia	18	<1
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	36	1
	Neumonía ^a	14	8
	Sepsis	5	3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético ^a	29	2
	Artralgia	12	<1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	18	<1
	Mareos ^a	14	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	0
	Disnea	13	1
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	Exantema ^a	18	<1
Reacciones adversas calificadas utilizando los criterios de terminología común del NCI para eventos adversos versión 4.0.			
^aIncluye múltiples términos de reacciones adversas			

En la tabla 13 se describen anomalías comunes de laboratorio reportadas durante el tratamiento que fueron nuevas o que empeoraron desde el inicio. Las anomalías de laboratorio de Grado 4 más comunes ($> 5\%$) observadas con la monoterapia con VENCLEXTA fueron anomalías hematológicas de laboratorio, que incluyen neutropenia (33%), leucopenia (11%), trombocitopenia (15%) y linfopenia (9%).

Tabla 13 Anomalías de laboratorio nuevas o que empeoran en $\geq 40\%$ (todos los grados) o $\geq 10\%$ (grado 3 o 4) de los pacientes con LLC/LLP previamente tratados que recibieron la monoterapia con VENCLEXTA

Anormalidades de laboratorio	VENCLEXTA (N=352)	
	Todos los grados ^a (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Hematología		
Leucopenia	89	42

Neutropenia	87	63
Linfopenia	74	40
Anemia	71	26
Trombocitopenia	64	31
Química		
Hipocalcemia	87	12
Hiperglicemia	67	7
Hiperpotasemia	59	5
AST incrementada	53	3
Albúmina disminuida-Hipoalbuminemia	49	2
Hipofosfatemia	45	11
Hiponatremia	40	9

^aIncluye empeoramientos o nuevas anormalidades de laboratorio, o empeoramiento desde estado basal desconocido.

LECEMIA MIELOIDE AGUDA

Venclexta en combinación con Azacitidina

La seguridad de VENCLEXTA en combinación con azacitidina (VEN+AZA) (N=283) frente a placebo en combinación con azacitidina (PBO+AZA) (N=144) se evaluó en el estudio VIALE-A, un ensayo aleatorizado doble ciego, en pacientes con LMA recién diagnosticada. En la visita basal, los pacientes tenían ≥ 75 años de edad o presentaban comorbilidades que impedían el uso de quimioterapia de inducción intensiva con base en al menos uno de los siguientes criterios: estado funcional de ECOG basal de 2-3, comorbilidad cardíaca o pulmonar severa, deterioro hepático moderado, CLcr < 45 mL/min, u otra comorbilidad. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir VENCLEXTA de 400 mg por vía oral una vez al día después de la finalización de la fase de incremento en combinación con azacitidina (75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea en los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días) o placebo en combinación con azacitidina. Entre los pacientes que recibieron VEN+AZA, la mediana de la duración de la exposición a VENCLEXTA fue de 7.6 meses (rango: < 0.1 a 30.7 meses).

Se informaron reacciones adversas graves en el 83 % de los pacientes que recibieron VEN+AZA, siendo las más frecuentes (≥ 5 %) neutropenia febril (30 %), neumonía (22 %), sepsis (excluidas las fúngicas; 19 %) y hemorragia (6 %). Se presentaron reacciones adversas mortales en el 23 % de los pacientes que recibieron VEN+AZA, siendo las más frecuentes (≥ 2 %) neumonía (4 %), sepsis (excluidas las fúngicas; 3 %) y hemorragia (2 %).

Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de VENCLEXTA en el 24 % de los pacientes, a reducciones de dosis en el 2 % y a interrupciones de dosis en el 72 %. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación de VENCLEXTA en ≥ 2 % de los pacientes fueron sepsis (excluidas las fúngicas; 3 %) y neumonía (2 %). La reacción adversa más frecuente que condujo a la reducción de la dosis fue neumonía (0.7 %). Las reacciones adversas que requirieron una interrupción de la dosis en ≥ 5 % de los pacientes incluyeron neutropenia febril (20 %), neutropenia (20 %), neumonía (14 %), sepsis (excluidas las fúngicas; 11 %) y trombocitopenia (10 %). Entre los pacientes que lograron eliminar la leucemia de la médula ósea, el 53 % se sometió a interrupciones de dosis para un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 500 /microlitro.

Las tablas 14 presentan reacciones adversas identificadas en el estudio VIALE-A.

Tabla 14. Reacciones adversas frecuentes ($\geq 10\%$) reportadas con $\geq 5\%$ mayor (todos los grados) o $\geq 2\%$ mayor (grado ≥ 3) Incidencia en pacientes tratados con VEN + AZA comparado con placebo + AZA

Reacción adversa	VENCLEXTA + Azacitidina (N = 283)		Placebo + Azacitidina (N = 144)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	44	2	35	< 1
Diarrea ^a	43	5	33	3
Vómitos ^b	30	2	23	< 1
Estomatitis ^c	18	1	13	0
Dolor abdominal ^d	18	< 1	13	0
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Neutrocitopenia febril	42	42	19	19

Reacción adversa	VENCLEXTA + Azacitidina (N = 283)		Placebo + Azacitidina (N = 144)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	36	2	28	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^f	31	6	23	2
Edema ^g	27	<1	19	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^h	27	7	24	3
Hipotensión ⁱ	12	5	8	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito ^j	25	4	17	<1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Sarpullido ^k	25	1	15	0
Infecciones e infestaciones				
Sepsis ^l (excluidas las fúngicas)	22	22	16	14
Infección del tracto urinario ^m	16	6	9	6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ⁿ	18	4	10	2
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^o	17	<1	8	<1
^e Incluye diarrea y colitis. ^f Incluye vómitos y hematemesis. ^g Incluye estomatitis, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, queilitis, úlcera aftosa, glositis y ulceración de la lengua. ^h Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal y dolor abdominal inferior. ⁱ Incluye artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, artritis, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor de columna y molestias musculoesqueléticas. ^j Incluye fatiga y astenia. ^k Incluye edema periférico, edema, edema generalizado, edema de párpados, edema facial, edema de pene, edema periorbital e hinchazón. ^l Incluye epistaxis, hematuria, hemorragia conjuntiva, hemoptisis, hemorragia hemorroidal, sangrado gingival, hemorragia bucal, hemorragia intracraneal, hemorragia vaginal, hemorragia cerebral, hemorragia gastrointestinal, hemorragia muscular, hemorragia cutánea, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia anal, hemorragia ocular, gastritis hemorrágica, hemorragia, hemorragia del tracto urinario, diátesis hemorrágica, accidente cerebrovascular hemorrágico, vasculitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia de la mucosa, hemorragia del pene, hemorragia postprocedimiento, hemorragia rectal, hemorragia retiniana, choque hemorrágico, hemorragia de tejidos blandos, hemorragia subdural, hemorragia de lengua, hemorragia uretral, hemorragia en el sitio de punción de vasos, hemorragia vítrea y hemorragia de heridas. ^m Incluye hipotensión e hipotensión ortostática. ⁿ Incluye la disminución del apetito y la hipofagia. ^o Incluye sarpullido, sarpullido maculo papular, sarpullido macular, erupción por medicamentos, sarpullido papular, sarpullido pustular, eccema, sarpullido eritematoso, sarpullido pruriginoso, dermatitis acneiforme, sarpullido morbiliforme, dermatitis, eccema asteatótico, sarpullido exfoliativo y dermatitis perivascular. ^p Incluye sepsis, bacteriemia por escherichia, sepsis por escherichia, choque séptico, bacteriemia, bacteriemia por estafilococos, bacteriemia por klebsiella, sepsis por estafilococos, bacteriemia por estreptococos, bacteriemia enterocócica, sepsis por klebsiella, bacteriemia pseudomonal, sepsis pseudomonal, urosepsis, sepsis bacteriana, sepsis clostridial, sepsis enterocócica, sepsis neutropénica y sepsis estreptocócica. ^q Incluye infección del tracto urinario, infección del tracto urinario por escherichia, cistitis, infección del tracto urinario por enterococos, infección del tracto urinario por bacterias, pielonefritis aguda y la infección del tracto urinario por pseudomonas. ^r Incluye disnea, disnea de esfuerzo y disnea en reposo. ^s Incluye mareos y vértigo.				

Otras reacciones adversas de importancia clínica (todos los grados) a $\geq 10\%$ que no cumplieron con los criterios de la Tabla 14 o $< 10\%$ se presentan a continuación:

Trastornos hepato biliares: colecistitis / colelitiasis^a (4%)

Infecciones e infestaciones: neumonía^b (33%)

Trastornos metabólicos y nutricionales: síndrome de lisis tumoral (1%)

Trastornos del sistema nervioso: cefalea^c (11%)

Investigaciones: disminución de peso (13%).

^aIncluye colecistitis aguda, colelitiasis, colecistitis y colecistitis crónica.

^bIncluye neumonía, infección pulmonar, neumonía fúngica, neumonía por klebsiella, neumonía atípica, infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía viral, infección fúngica de las vías respiratorias inferiores, neumonía hemófila, neumonía neumocócica y neumonía respiratoria sincicial viral.

^cIncluye cefalea y cefalea por tensión.

En la Tabla 15 se presentan las anomalías de laboratorio identificadas en el estudio VIALE-A.

Tabla 15. Anomalías de laboratorio nuevas o que empeoran ($\geq 10\%$) en pacientes con AML que recibieron VEN+AZA con una diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para reacciones de grado 3 o 4 comparadas con PBO+AZA en el estudio VIALE-A

Anomalías de laboratorio	VENCLEXTA + Azacitidina		Placebo + Azacitidina	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Disminución de neutrófilos	98	98	88	81
Disminución de plaquetas	94	88	94	80
Disminución de linfocitos	91	71	72	39
Disminución de hemoglobina	61	57	56	52
Bioquímica				
Aumento de bilirrubina	53	7	40	4
Disminución de calcio	51	6	39	9
Disminución de sodio	46	14	47	8
Aumento de fosfatasa alcalina	42	1	29	<1
Disminución de bicarbonato en sangre	31	<1	25	0
El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 85 a 144 en el brazo PBO+AZA y de 125 a 283 en el brazo VEN+AZA en función del número de pacientes con al menos un valor postratamiento.				

VENCLEXTA en combinación con azacitidina o Decitabina

La seguridad de VENCLEXTA en combinación con azacitidina (N=67) o decitabina (N=13) fue evaluada en M14-358, un ensayo no aleatorizado de pacientes con LMA recién diagnosticada. En la visita basal, los pacientes tenían ≥ 75 años de edad o presentaban comorbilidades que impedían el uso de quimioterapia de inducción intensiva con base en al menos uno de los siguientes criterios: estado funcional basal según ECOG de 2-3, comorbilidad cardíaca o pulmonar severa, deterioro hepático moderado, CLcr <45 mL/min, u otra comorbilidad. Los pacientes recibieron VENCLEXTA de 400 mg por vía oral una vez al día tras completar la fase de incremento en combinación con azacitidina (75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea en los días 1-7 de cada ciclo de 28 días) o decitabina (20 mg/m² por vía intravenosa en los días 1-5 de cada ciclo de 28 días).

Azacitidina

La mediana de la duración de la exposición a VENCLEXTA cuando se administró en combinación con azacitidina fue de 6.5 meses (rango: 0.1 a 38.1 meses). La seguridad de VENCLEXTA en combinación con azacitidina en este ensayo concuerda con la observada en el estudio VIALE-A.

Decitabina

La mediana de la duración de la exposición a VENCLEXTA cuando se administró en combinación con decitabina fue de 8.4 meses (rango: 0.5 a 39 meses).

Se informaron reacciones adversas graves en el 85 % de los pacientes que recibieron VENCLEXTA con decitabina, siendo las más frecuentes ($\geq 10\%$) sepsis (excluidas las fúngicas; 46 %), neutropenia febril (38 %) y neumonía (31 %). Una (8 %) de las reacciones adversas mortales de bacteriemia se produjo dentro de los 30 días siguientes al inicio del tratamiento.

La discontinuación permanente de VENCLEXTA debido a reacciones adversas ocurrió en el 38 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación permanente ($\geq 5\%$) fue neumonía (8 %).

Las reducciones de la dosis de VENCLEXTA debido a reacciones adversas ocurrieron en el 15 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a la reducción de la dosis ($\geq 5\%$) fue la neutropenia (15 %).

Las interrupciones en la dosis de VENCLEXTA debido a reacciones adversas ocurrieron en el 69 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis ($\geq 10\%$) fueron neutropenia (38 %), neutropenia febril (23 %), leucopenia (15 %) y neumonía (15 %).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 30\%$) fueron neutropenia febril (69%), fatiga (62%), estreñimiento (62%), dolor musculoesquelético (54%), mareos (54%), náuseas (54%), dolor abdominal (46%), diarrea (46%), neumonía (46%), sepsis (excluidas las fúngicas; 46%), tos (38%), pirexia (31%), hipotensión (31%), dolor orofaríngeo (31%), edema (31%) y vómitos (31%). Las anomalías de laboratorio más comunes ($\geq 30\%$) fueron disminución de neutrófilos (100%), disminución de linfocitos (100%), disminución de glóbulos blancos (100%), disminución de plaquetas (92%), disminución de calcio (85%), disminución de hemoglobina (69%), aumento de glucosa (69%), disminución de magnesio (54%), disminución de potasio (46%), aumento de la bilirrubina (46%), disminución de la albúmina (38%), aumento de la fosfatasa alcalina (38%), disminución de sodio (38%), aumento de la ALT (31%), aumento de la creatinina (31%) y aumento del potasio (31%).

VENCLEXTA en combinación con una dosis baja de citarabina

VIALE-C

La seguridad de VENCLEXTA en combinación con una dosis baja de citarabina (VEN+LDAC) (N=142) frente a un placebo con una dosis baja de citarabina (PBO+LDAC) (N=68) se evaluó en el estudio VIALE-C, un ensayo aleatorizado doble ciego en pacientes con AML recién diagnosticada. En la visita basal, los pacientes tenían ≥ 75 años de edad, o presentaban comorbilidades que impedían el uso de quimioterapia de inducción intensiva con base en al menos uno de los siguientes criterios: estado funcional según ECOG de 2-3 en la visita basal, comorbilidad cardíaca o pulmonar severa, deterioro hepático moderado, $CLcr < 45$ mL/min, u otra comorbilidad. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir VENCLEXTA de 600 mg por vía oral una vez al día después de completar una fase de incremento de 4 días en combinación con una dosis baja de citarabina (20 mg/m² por vía subcutánea una vez al día en los días 1-10 de cada ciclo de 28 días) o placebo en combinación con una dosis baja de citarabina. Entre los pacientes que recibieron VEN+LDAC, la mediana de la duración de la exposición a VENCLEXTA fue de 3.9 meses (rango: <0.1 a 17.1 meses).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 65% de los pacientes que recibieron VEN+LDAC, siendo las más frecuentes ($\geq 10\%$) neumonía (17%), neutropenia febril (16%) y sepsis (excluidas las fúngicas; 12%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 23% de los pacientes que recibieron VEN+LDAC, siendo las más frecuentes ($\geq 5\%$) neumonía (6%) y sepsis (excluidas las fúngicas; 7%).

Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de VENCLEXTA en el 25% de los pacientes, a reducciones de dosis en el 9% y a interrupciones de dosis en el 63%. La reacción adversa más frecuente ($> 2\%$) que provocó la discontinuación permanente de VENCLEXTA fue neumonía (6%). Las reacciones adversas que requirieron una reducción de la dosis en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía (1%) y trombocitopenia (1%), y las reacciones adversas que requirieron una interrupción de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia (20%), trombocitopenia (15%), neumonía (8%), neutropenia febril (6%), y sepsis (excluidas las fúngicas; 6%). Entre los pacientes que lograron aclaramiento de la leucemia de la médula ósea, el 32% se sometió a interrupciones de la dosis por un ANC < 500 /microlitro.

En la Tabla 16 se presentan las reacciones adversas identificadas en el estudio VIALE-C.

Tabla 16. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con LMA que recibieron VEN+LDAC con una diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para el grado 3 o 4 comparado con PBO+LDAC en el estudio VIALE-C

Reacción adversa	VENCLEXTA + Citarabina de baja dosis (N = 142)		Placebo + Citarabina de baja dosis (N = 68)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	42	1	31	0
Diarrea	28	3	16	0
Vómito	25	<1	13	0
Dolor abdominal ^a	15	<1	9	3
Estomatitis ^b	15	1	6	0
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Neutropenia febril	32	32	29	29
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^c	29	19	21	21
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^d	27	8	16	1
Hipotensión ^e	11	5	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^f	23	3	18	0

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de inyección				
Fatiga ^a	22	2	21	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	11	0	6	0

^a Incluye el dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, y dolor abdominal inferior.
^b Incluye estomatitis, úlcera bucal, úlcera aftosa, glositis, inflamación de la mucosa y ulceración de la lengua.
^c Incluye neumonía, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía fúngica, infección fúngica de las vías respiratorias inferiores, neumonía por pneumocistis jirovecii, neumonía por aspiración, neumonía por citomegalovirus y neumonía pseudomonal.
^d Incluye epistaxis, hemorragia conjuntiva, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hemorragia bucal, hemorragia gastrointestinal superior, hematuria, hemorragia retiniana, hemorragia en el sitio del catéter, hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, gastritis hemorrágica, hemorragia intracraneal, hemorragia subcutánea, hemorragia en los labios, hemorragia en la mucosa, hemorragia en la faringe, hemorragia posterior al procedimiento, hemorragia alveolar pulmonar, hemorragia pulmonar, hemorragia en la pulpa dental, hemorragia uterina y hemorragia en el sitio de acceso vascular.
^e Incluye hipotensión e hipotensión ortostática.
^f Incluye dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, artritis, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético y dolor espinal.
^g Incluye fatiga y astenia.

Otras reacciones adversas de importancia clínica (todos los grados) a $\geq 10\%$ que no cumplieron con los criterios de la Tabla 16 o $< 10\%$ se presentan a continuación:

Trastornos hepato biliares: colecistitis/colelitiasis^a (1 %)

Infecciones e infestaciones: sepsis^b (excluidas las fúngicas; 15 %), infección del tracto urinario^c (8 %)

Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito (19 %), síndrome de lisis tumoral (6 %)

Trastornos del sistema nervioso: mareos^d (9 %)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea^e (10 %)

Exploraciones complementarias: disminución de peso (9%).

^a Incluye colecistitis y colecistitis aguda.

^b Incluye sepsis, bacteriemia, choque séptico, sepsis neutropénica, bacteriemia estafilocócica, bacteriemia estreptocócica, sepsis bacteriana, bacteriemia por escherichia, bacteriemia pseudomonal y sepsis estafilocócica.

^c Incluye infección del tracto urinario e infección del tracto urinario por escherichia.

^d Incluye mareos y vértigo.

^e Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

En la Tabla 17 se describen las anomalías de laboratorio identificadas en VIALE-C.

Tabla 17. Anomalías de laboratorio nuevas o que empeoran ($\geq 10\%$) en pacientes con LMA que recibieron VEN+LDAC con diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para reacciones grado 3 o 4 comparado con PBO+LDAC en el estudio VIALE-C

Anomalías de laboratorio	VENCLEXTA + Citarabina de baja dosis		Placebo + Citarabina de baja dosis	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Disminución de plaquetas	97	95	92	90
Disminución de neutrófilos	95	92	82	71
Disminución de linfocitos	92	69	65	24
Disminución de hemoglobina	63	57	57	54
Bioquímica				
Aumento de bilirrubina aumentada	61	7	38	7
Disminución de albúmina	61	6	43	4
Disminución de potasio	56	16	42	14
Disminución de calcio	53	8	45	13
Aumento de glucosa	52	13	59	9
Aumento de AST	36	6	37	1
Aumento de fosfatasa alcalina	34	1	26	1
Aumento de ALT	30	4	26	1
Aumento de sodio	11	3	6	1

El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 38 a 68 en el brazo PBO+LDAC y de 65 a 142 en el brazo VEN+LDAC en función del número de pacientes con al menos un valor posterior al tratamiento.

M14-387

La seguridad de VENCLEXTA en combinación con una dosis baja de citarabina (N=61) se evaluó en M14-387, un ensayo no aleatorizado y abierto de pacientes con AML recién diagnosticada. En la visita basal, los pacientes tenían ≥ 75 años de edad o presentaban comorbilidades que impedían el uso de quimioterapia de inducción intensiva basada en al menos uno de los siguientes

criterios: estado funcional de ECOG basal de 2-3, comorbilidad cardiaca o pulmonar severa, deterioro hepático moderado, CLcr <45 mL/min, u otra comorbilidad. Los pacientes recibieron VENCLEXTA de 600 mg por vía oral una vez al día después de completar la fase de incremento en combinación con una dosis baja de citarabina (20mg/m² por vía subcutánea en los días 1 a 10 de cada ciclo de 28 días). La seguridad de VENCLEXTA en combinación con una dosis baja de citarabina concuerda con aquella observada en el estudio VIALE-C.

Reacciones Adversas Importantes:

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

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

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

Estudios de monoterapia (M13-982 y M14-032): En los ensayos iniciales Fase 1 de hallazgo de dosis, que tenían una fase incremental corta (2-3 semanas) y una dosis inicial más alta, la incidencia del SLT fue del **13%** (10/77; 4 SLT de laboratorio, 5 SLT clínicos), incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda, 1 requiriendo diálisis. El riesgo de SLT fue reducido luego de la revisión del régimen de dosificación y la modificación de la profilaxis y las medidas de monitoreo [ver Dosis y administración].

En 168 pacientes con LLC comenzando con una dosis diaria de 20 mg e incrementándola durante 5 semanas hasta una dosis diaria de 400 mg en los estudios M13-982 y M14-032, la tasa de SLT fue del 2%. Todos los eventos, aún aquellos que alcanzaron los criterios de SLT de laboratorio (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 μ mol/l, calcio <1,75 mmol/l o fósforo >1,5 mmol/l), fueron reportados como eventos SLT y ocurrieron en pacientes que tenían nódulos linfáticos ≥ 5 cm y ALC $\geq 25 \times 10^9$ /l. Todos los eventos se resolvieron dentro de los 5 días. No se observaron en estos pacientes SLT con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita y/o convulsiones. Todos los pacientes tenían CrCl ≥ 50 ml/min. Las anomalías de laboratorio relacionadas con SLT fueron hiperpotasemia (17% todos los grados, 1% de grado ≥ 3), hiperfosfatemia (14% de todos los grados, 2% de grado ≥ 3), hipocalcemia (16% de todos los grados, 2% de grado ≥ 3) e hiperuricemia (10% todos los grados, <1% grado ≥ 3).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo: Con base en los hallazgos en animales y su mecanismo de acción *ver Farmacología clínica*), VENCLEXTA puede causar daño embrionario-fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No existen datos disponibles sobre el uso de VENCLEXTA en mujeres embarazadas que permitan fundamentar un riesgo asociado al medicamento. La administración de VENCLEXTA a ratonas preñadas durante el período de organogénesis fue fetotóxica a exposiciones 1.2 veces mayores que la exposición humana a la dosis recomendada de 400 mg diarios basada en el AUC. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. El riesgo de base en la población general de Estados Unidos de defectos de nacimiento importantes es del 2% al 4% y el de abortos espontáneos es del 15% al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

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

Lactancia

Resumen del riesgo: No hay datos sobre la presencia de VENCLEXTA en la leche materna, los efectos de VENCLEXTA en el niño amamantado o los efectos de VENCLEXTA en la producción de leche. Venetoclax estuvo presente en la leche cuando se administró a ratas lactantes (ver Datos).

Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en un niño amamantado, se recomienda a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con VENCLEXTA y durante una semana después de la última dosis.

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

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

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

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

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

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

Datos de Toxicidad juvenil en animales

En un estudio de toxicología juvenil, a los ratones se les administró venetoclax a 10, 30 o 100 mg / kg / día mediante sonda oral de 7 a 60 días de edad. Los signos clínicos de toxicidad incluyeron disminución de la actividad, deshidratación, palidez de la piel y postura encorvada a ≥ 30 mg / kg / día. Además, la mortalidad y los efectos del peso corporal ocurrieron a 100 mg / kg / día. Otros efectos relacionados con el venetoclax fueron disminuciones reversibles de linfocitos a ≥ 10 mg / kg / día; una dosis de 10 mg / kg / día es aproximadamente 0.06 veces la dosis clínica de 400 mg en una base de mg / m² para un niño de 20 kg.

Uso geriátrico

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

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

Leucemia Mieloide Aguda: De los **283** pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con azacitidina en el ensayo clínico **VIALE-A**, el 96 % tenía ≥ 65 años y el **60%** tenía ≥ 75 años. De los 13 pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con decitabina en el **M14-358** ensayo clínico, el 100% tenía ≥ 65 años y el 26% tenía ≥ 75 años. De los **142** pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con citarabina en dosis bajas en el ensayo clínico **VIALE-C**, el **92%** tenía ≥ 65 años y el **57%** tenía ≥ 75 años.

Los estudios clínicos de VENCLEXTA en pacientes con AML no incluyeron un número suficiente de adultos jóvenes para determinar si los pacientes de 65 años o más responden de manera diferente a los adultos jóvenes.

Insuficiencia renal: Los pacientes con función renal reducida (CrCl < 80 ml/min) pueden requerir una profilaxis más intensiva y monitoreo para reducir el riesgo de SLT cuando inician el tratamiento con VENCLEXTA [ver *Dosis y administración*]]. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl ≥ 15 ml/min)

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

TOXICOLOGIA PRECLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad:

Ni el venetoclax ni el M27, un metabolito humano importante, fueron cancerígenos en un estudio con ratones transgénicos (Tg.rasH2) de 6 meses a dosis orales de hasta 400 mg / kg / día de venetoclax, y a un nivel de dosis oral única de 250 mg / kg / día de M27.

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

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

Toxicología y/o farmacología animal: En perros, Venetoclax causó necrosis de células individuales en varios tejidos, incluyendo vesícula

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

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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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

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

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

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

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

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

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

Eliminación: La estimación de la vida media terminal de Venetoclax para la población fue de aproximadamente 26 horas.

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

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

Poblaciones especiales: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de venetoclax en función de la edad (19 a 93 años), sexo, raza (blanco, negro, asiáticos y otros), peso, insuficiencia renal leve a severa (CL_{cr} 15 a 89 ml / min , calculado por Cockcroft-Gault), o insuficiencia hepática leve a moderada (bilirrubina total normal y aspartato transaminasa (AST) $>$ límite superior de normal (ULN) o bilirrubina total 1 a 3 veces el ULN). Se desconoce el efecto en $CL_{cr} <15$ ml / min o diálisis sobre la farmacocinética de venetoclax.

Grupos raciales o étnicos: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de venetoclax en los pacientes blancos, negros y asiáticos enrolados en los Estados Unidos. De 771 pacientes con LMA, los pacientes asiáticos de países asiáticos [China (5.6 %), Japón (5.5 %), Corea del Sur (2.1 %) y Taiwán (0.9 %)] tuvieron una exposición a venetoclax un 63 % más alta que las poblaciones no asiáticas.

Pacientes con Daño Hepático: Luego de una dosis única de VENCLEXTA de 50 mg, la exposición sistémica a venetoclax (AUC_{inf}) fue

2.7-veces superior en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C) comparada con pacientes con función hepática normal (ver Dosis y Administración y Uso en Poblaciones Específicas). No se observaron diferencias clínicas relevantes en la exposición sistémica a venetoclax entre pacientes con daño hepático leve o moderado y pacientes con función hepática normal.

Interacciones medicamentosas

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

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

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

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

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

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

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

Efecto de VENCLEXTA en otras drogas

Warfarina: El uso concomitante de VENCLEXTA aumenta la C_{max} y la AUC_{inf} de la warfarina [consulte Farmacología clínica], lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Controle de cerca la proporción normalizada internacional (INR) en pacientes que usan warfarina concomitantemente con VENCLEXTA.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

PRESENTACIÓN Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:

VENCLEXTA se presenta como se indica a continuación:

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

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

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

el otro lado.

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

Conservar a temperatura menor de 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

Importado y Distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240, Piso 13, C1001AFB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58111. - Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica.

Revisión: diciembre 2020. Aprobado por Disposición:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-88444718- ABBVIE - Prospectos - Certificado N58.111

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.18 19:29:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.18 19:29:13 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION 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 SLT. 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. **Al reiniciar VENCLEXTA después de una semana o más de interrupción, su médico puede volver a verificar el riesgo de padecer TLS y cambiar la dosis.**

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

¿Qué es VENCLEXTA?

VENCLEXTA es un medicamento recetado usado:

- para tratar a adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico pequeño (SLL)
- en combinación con azacitidina, o decitabina, o citarabina en dosis bajas para tratar a adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que:
 - tienen 75 años de edad o más, o
 - Tiene otras afecciones médicas que impiden el uso de quimioterapia estándar.

No se sabe si VENCLEXTA es seguro y efectivo en niños.

¿Quién no debe tomar VENCLEXTA?

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

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y sin receta médica, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. VENCLEXTA y otros medicamentos pueden afectarse unos a otros causando efectos graves. No empiece a nuevos medicamentos durante el tratamiento con VENCLEXTA sin antes consultar con su médico.

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

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

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

¿Cómo debo tomar VENCLEXTA?

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

La primera vez que toma VENCLEXTA:

- Es posible que tenga que tomar VENCLEXTA en el hospital o clínica para monitorizar el TLS.
- Su médico comenzará VENCLEXTA a una dosis baja. Su dosis se aumentará lentamente por semana durante 5 semanas hasta la dosis completa. Lea la Guía rápida de inicio. El médico comenzará VENCLEXTA a una dosis baja.
- Siga las instrucciones sobre la administración de agua que se describe en la sección de esta guía de medicación sobre TLS llamada "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VENCLEXTA?" Y también en la Guía rápida de inicio.
- Tomar VENCLEXTA una vez al día.
- Tomar VENCLEXTA con una comida y agua aproximadamente a la misma hora cada día.
- Tragar los comprimidos de VENCLEXTA enteros. No masticar, moler o romper los comprimidos.
- No olvide ninguna dosis de VENCLEXTA. Si olvida una dosis de VENCLEXTA y se da cuenta dentro de las 8 horas del horario en que debía tomarla, tome la dosis olvidada inmediatamente. Tomar la próxima dosis al día siguiente como siempre. Si olvida una dosis de VENCLEXTA, y se da cuenta cuando pasaron más de 8 hs del horario en que debería haberla tomado, no tome la dosis ese día. Tome la dosis de VENCLEXTA en su horario habitual al día siguiente.

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

¿Qué debo evitar mientras tomo VENCLEXTA?

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

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de VENCLEXTA?

VENCLEXTA puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

- Recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia): Los recuentos bajos de glóbulos blancos son comunes con VENCLEXTA, pero también pueden ser graves. Su médico controlará su recuento sanguíneo durante el tratamiento con VENCLEXTA **y podría interrumpir la dosis.**
- Las infecciones Se han producido muertes e infecciones graves, como neumonía e infección sanguínea (sepsis) durante el tratamiento con VENCLEXTA. Su médico lo controlará y tratará de inmediato si tiene fiebre o cualquier signo de infección durante el tratamiento con VENCLEXTA.
- Informe a su médico de inmediato si tiene fiebre o cualquier signo de infección durante el tratamiento con VENCLEXTA.

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

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

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

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

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

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

¿Cómo debo almacenar VENCLEXTA?

Conservar a temperatura menor a 30°C. Mantener VENCLEXTA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre VENCLEXTA

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

VENCLEXTA que ha sido redactada para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes en VENCLEXTA?

Ingrediente activo: Venetoclax

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

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

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

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 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”**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-88444718- ABBVIE - inf pacientes - Certificado N58.111

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.18 19:29:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.18 19:29:02 -03:00