

VENCLEXTA®

(tabletas de venetoclax)

Solo con receta

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar VENCLEXTA de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de VENCLEXTA.

VENCLEXTA® (tabletas de venetoclax) para uso oral

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2016

— CAMBIOS DE IMPORTANCIA RECIENTES —

Indicaciones y uso (1) 06/2018

Dosificación y administración (2.1) 06/2018

— INDICACIONES Y USO —

VENCLEXTA es un inhibidor del gen BCL-2 indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (chronic lymphocytic leukemia, CLL) o linfoma linfocítico de las células pequeñas (small lymphocytic lymphoma, SLL), con o sin delección 17p, que han recibido al menos una terapia previa. (1)

— DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN —

- Inicie la terapia con VENCLEXTA con 20 mg una vez al día durante 7 días, seguido de un cronograma de administración de dosis de aumento escalonado semanal hasta la dosis recomendada diaria de 400 mg. (2.1)
- Para VENCLEXTA en combinación con rituximab, administre rituximab después de un cronograma de administración de dosis con aumento escalonado de 5 semanas con VENCLEXTA. Continuar con VENCLEXTA durante 24 meses desde el Día 1 del Ciclo 1 de rituximab. (2.1)
- Las tabletas de VENCLEXTA se deben tomar de forma oral una vez al día con una comida y agua. Las tabletas no se deben masticar, triturar ni partir. (2.1)
- Realice profilaxis para el síndrome de lisis tumoral. (2.2)

— FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES —

Tabletas: 10 mg, 50 mg, 100 mg (3)

— CONTRAINDICACIONES —

Está contraindicado el uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores potentes del CYP3A al inicio y durante la fase de aumento escalonado. (2.4, 4, 7.1)

— ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES —

- Síndrome de lisis tumoral (Tumor Lysis Syndrome, TLS): Anticípese al TLS, evalúe el riesgo en todos los pacientes. Medique previamente con antihiperuricémicos y asegure la hidratación adecuada. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) a medida que el riesgo general aumenta. (2.2, 5.1)
- Neutropenia: Monitoree los recuentos sanguíneos y busque signos de infección; trate según sea médicamente apropiado. (2.3, 5.2)
- Inmunización: No administre vacunas con virus vivos atenuados antes, durante o después del tratamiento con VENCLEXTA. (5.3)
- Toxicidad embriofetal: Puede provocar daño embriofetal. Indique a las mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo posible para el feto y el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. (5.4)

— REACCIONES ADVERSAS —

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) con VENCLEXTA en combinación con rituximab fueron neutropenia, diarrea, infección de las vías respiratorias superiores, fatiga, tos y náuseas. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) con VENCLEXTA en los estudios de monoterapia fueron neutropenia, diarrea, náuseas, infección de las vías respiratorias superiores, anemia, fatiga, trombocitopenia, dolor musculoesquelético, edema y tos. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con AbbVie Inc. llamando al 1-800-633-9110 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch.

— INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS —

Evite el uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores moderados del CYP3A, inductores potentes o moderados del CYP3A, inhibidores de la glicoproteína P (gp-P) o sustratos de la gp-P con un índice terapéutico estrecho. (2.4, 7.1, 7.2)

- Si se debe usar un inhibidor moderado del CYP3A o un inhibidor de la gp-P, reduzca la dosis de VENCLEXTA en al menos un 50 %. (2.4, 7.1)
- Si se debe usar un inhibidor potente del CYP3A después de la fase de aumento escalonado, reduzca la dosis de VENCLEXTA en al menos un 75 %. (2.4, 7.1)
- Si se debe usar un sustrato de la gp-P con un índice terapéutico estrecho, debe tomarse al menos 6 horas antes de VENCLEXTA. (7.2)

— USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS —

- Lactancia: Discontinúe la lactancia. (8.2)

Consulte la Sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 6/2018

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosificación recomendada
- 2.2 Evaluación del riesgo y profilaxis para el síndrome de lisis tumoral
- 2.3 Modificaciones de dosis basadas en las toxicidades
- 2.4 Modificaciones de dosis para el uso con inhibidores del CYP3A y la gp-P
- 2.5 Dosis omitida

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Síndrome de lisis tumoral
- 5.2 Neutropenia
- 5.3 Inmunización
- 5.4 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efectos de otros fármacos sobre VENCLEXTA
- 7.2 Efectos de VENCLEXTA sobre otros fármacos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro renal
- 8.7 Deterioro hepático

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas, terapia combinada
- 14.2 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas, monoterapia

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

VENCLEXTA está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL), con o sin delección 17p, que han recibido al menos una terapia previa.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación recomendada

Indique a los pacientes que tomen las tabletas de VENCLEXTA con una comida y agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de VENCLEXTA deben tragarse enteras y no masticarse, triturarse ni partirse antes de tragarlas.

Todos los regímenes de administración de dosis de VENCLEXTA comienzan con un cronograma de aumento escalonado de 5 semanas.

Cronograma de administración de dosis con aumento escalonado de 5 semanas de VENCLEXTA

Evalúe los factores específicos del paciente para el nivel de riesgo de síndrome de lisis tumoral (TLS) y proporcione hidratación profiláctica y antihiperuricémicos a los pacientes antes de la primera dosis de VENCLEXTA para reducir el riesgo de TLS [consulte *Dosificación y administración* (2.2) y *Advertencias y precauciones* (5.1)]. Administre la dosis de VENCLEXTA de acuerdo con un cronograma de aumento escalonado semanal durante 5 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 400 mg como se muestra en la Tabla 1. El cronograma de administración de dosis con aumento escalonado de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga del tumor (citorreducción) y disminuir el riesgo de TLS.

Tabla 1. Cronograma de administración de dosis para la fase de aumento escalonado

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

El Envase inicial proporciona las primeras 4 semanas de VENCLEXTA de acuerdo con el cronograma de aumento escalonado. La dosis de 400 mg se alcanza con tabletas de 100 mg suministradas en frascos [consulte Presentación/almacenamiento y manipulación (16)].

VENCLEXTA en combinación con rituximab

Inicie la administración de rituximab después de que el paciente haya completado el cronograma de administración de dosis con aumento escalonado de 5 semanas con VENCLEXTA (consulte la Tabla 1) y haya recibido la dosis de 400 mg de VENCLEXTA durante 7 días. Administrar rituximab el Día 1 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos, con dosis de rituximab de 375 mg/m² vía intravenosa para el Ciclo 1 y 500 mg/m² vía intravenosa para los Ciclos 2 a 6.

Los pacientes deben continuar con VENCLEXTA 400 mg una vez al día durante 24 meses desde el Día 1 del Ciclo 1 de rituximab.

VENCLEXTA como monoterapia

La dosis recomendada de VENCLEXTA es 400 mg una vez al día después de que el paciente haya completado el cronograma de administración de dosis con aumento escalonado de 5 semanas. VENCLEXTA debe tomarse de forma oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se observe una toxicidad inaceptable.

2.2 Evaluación del riesgo y profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

VENCLEXTA® (tabletas de venetoclax) puede provocar una reducción rápida del tumor y, en consecuencia, presentar un riesgo de TLS en la fase inicial de aumento escalonado de 5 semanas. Los cambios en la química sanguínea que concuerdan con el TLS y requieren atención a la brevedad pueden presentarse tan temprano como 6 a 8 horas después de la primera dosis de VENCLEXTA y en cada aumento de dosis.

El riesgo de TLS es algo continuo basado en varios factores que incluyen la carga tumoral y las comorbilidades. La reducción de la función renal (depuración de creatinina [creatinine clearance, CrCl] <80 ml/min) aumenta más el riesgo. Realice evaluaciones de la carga tumoral, incluidas evaluaciones radiográficas (p. ej., exploración por tomografía computarizada [computerized tomography, CT], evalúe la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) en todos los pacientes y corrija las anomalías preexistentes antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA. El riesgo puede disminuir a medida que la carga tumoral disminuye [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

En la Tabla 2 a continuación, se describe la profilaxis y el monitoreo recomendados para el TLS durante el tratamiento con VENCLEXTA basado en la determinación de la carga tumoral a partir de los datos del ensayo clínico.

Tabla 2. Profilaxis recomendada para el TLS basada en la carga tumoral a partir de los datos del ensayo clínico (considere todas las comorbilidades del paciente antes de la determinación final de la profilaxis y el cronograma de monitoreo)

Carga tumoral		Profilaxis		Monitoreo de química sanguínea ^{c, d}
		Hidratación ^a	Antihiperuricémicos	Entorno y frecuencia de las evaluaciones
Baja	Todo LN <5 cm Y ALC <25 x 10 ⁹ /l	Oral (1.5-2 l)	Alopurinol ^b	Paciente ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: Antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis en los siguientes aumentos escalonados de dosis: Antes de la dosis
Mediana	Cualquier LN 5 cm a <10 cm O ALC ≥25 x 10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 l) y considere dosis intravenosas adicionales	Alopurinol	Paciente ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: Antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis en los siguientes aumentos escalonados de dosis: Antes de la dosis Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: Considere la hospitalización para pacientes con CrCl <80 ml/min; consulte a continuación el monitoreo en el hospital

Carga tumoral		Profilaxis		Monitoreo de química sanguínea ^{c, d}
		Hidratación ^a	Antihiperuricémicos	Entorno y frecuencia de las evaluaciones
Alta	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/hr según sea tolerada)	Alopurinol; considere usar rasburicasa si el ácido úrico inicial es elevado	En el hospital <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: Antes de la dosis, 4, 8, 12 y 24 horas Paciente ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para dosis en los siguientes aumentos escalonados de dosis: Antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas

ALC = recuento absoluto de linfocitos (absolute lymphocyte count); LN = ganglio linfático (lymph node).
^aAdministre hidratación intravenosa a cualquier paciente que no pueda tolerar la hidratación oral.
^bInicie alopurinol o un inhibidor de la xantina oxidasa 2 a 3 días antes del inicio de VENCLEXTA.
^cEvalúe la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina); revisión en tiempo real.
^dPara los pacientes en riesgo de TLS, se debe monitorear la química sanguínea a las 6 a 8 horas y 24 horas después de cada aumento escalonado de la dosis.

2.3 Modificaciones de dosis basadas en las toxicidades

Interrumpa la dosificación o reduzca la dosis en caso de toxicidades. Consulte las Tablas 3 y 4 para obtener las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades relacionadas con VENCLEXTA. Para los pacientes que tuvieron una interrupción de la dosificación mayor que 1 semana durante las primeras 5 semanas de la fase de aumento escalonado o mayores que 2 semanas después de completar la fase de aumento escalonado, vuelva a evaluar el riesgo de TLS para determinar si es necesario reanudar el tratamiento con una dosis reducida (p. ej., todo o algún nivel del cronograma de aumento escalonado de dosis) [consulte Dosificación y administración (2.1, 2.2)].

Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas de VENCLEXTA para las toxicidades^a

Evento	Incidencia	Acción
Síndrome de lisis tumoral		
Cambios en la química sanguínea o síntomas que sugieren TLS	Cualquiera	Suspenda la dosis del día siguiente. Si se resuelve dentro de las 24 a 48 horas de la última dosis, reanude con la misma dosis.
		En caso de cambios en la química sanguínea que requieran más de 48 horas para resolverse, reanude con una dosis reducida (consulte la Tabla 4) [consulte Dosificación y administración (2.2)].
		En caso de eventos de TLS clínicos ^b , reanude con una dosis reducida después de la resolución (consulte la Tabla 4) [consulte Dosificación y administración (2.2)].
Toxicidades no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	1.ª incidencia	Interrumpa VENCLEXTA. Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel inicial, se puede reanudar la terapia con VENCLEXTA a la misma dosis. No se requiere modificación de dosis.
	2.ª incidencia y siguientes	Interrumpa VENCLEXTA. Siga las pautas de reducción de dosis de la Tabla 4 cuando se reanude el tratamiento con VENCLEXTA después de la resolución. Se puede realizar una reducción de dosis más grande a criterio del médico.
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia de grado 3 con infección o fiebre; o toxicidades hematológicas de grado 4 (excepto linfopenia) [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]	1.ª incidencia	Interrumpa VENCLEXTA. A fin de reducir el riesgo de infección asociado con la neutropenia, se puede administrar el factor estimulante de colonias de granulocitos (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) con VENCLEXTA si está clínicamente indicado. Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel inicial, se puede reanudar la terapia con VENCLEXTA a la misma dosis.
	2.ª incidencia y siguientes	Interrumpa VENCLEXTA. Considere usar G-CSF como se indica clínicamente. Siga las pautas de reducción de dosis de la Tabla 4 cuando se reanude el tratamiento con VENCLEXTA después de la resolución. Se puede realizar una reducción de dosis más grande a criterio del médico.

Evento	Incidencia	Acción
Considere discontinuar VENCLEXTA para los pacientes que requieran reducciones de dosis a menos de 100 mg durante más de 2 semanas.		
^a Las reacciones adversas se clasificaron usando la versión 4.0 de los Criterios de terminología común para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI).		
^b El TLS clínico se define como TLS de laboratorio con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita y/o convulsiones [consulte <i>Reacciones Adversas (6.1)</i>].		

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

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

^aDurante la fase de aumento escalonado, continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de aumentar la dosis.

2.4 Modificaciones de dosis para el uso con inhibidores del CYP3A y la gp-P

Está contraindicado el uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores *potentes* del CYP3A al inicio y durante la fase de aumento escalonado. El uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores *potentes* del CYP3A aumenta la exposición al venetoclax (es decir, la C_{máx} y el área bajo la curva [ABC]) y puede aumentar el riesgo de TLS al inicio y durante la fase de aumento escalonado [consulte *Contraindicaciones (4)*]. Para los pacientes que han completado la fase de aumento escalonado y reciben una dosis diaria estable de VENCLEXTA, reduzca la dosis de VENCLEXTA en al menos un 75 % cuando se debe usar de forma concomitante con inhibidores *potentes* del CYP3A.

Evite el uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores *moderados* del CYP3A o inhibidores de la gp-P. Considere los tratamientos alternativos. Si se debe usar un inhibidor moderado del CYP3A o un inhibidor de la gp-P, reduzca la dosis de VENCLEXTA en al menos un 50 %. Monitoree a estos pacientes más detenidamente para detectar signos de toxicidades [consulte *Dosificación y administración (2.3)*].

Reanude la dosis de VENCLEXTA que se usó antes del inicio del inhibidor del CYP3A o del inhibidor de la gp-P 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor [consulte *Dosificación y administración (2.3)* e *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Las recomendaciones para el manejo de interacciones farmacológicas se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Manejo de posibles interacciones de VENCLEXTA con inhibidores del CYP3A y la gp-P

Inhibidores	Inicio y fase de aumento escalonado	Dosis diaria estable (después de la fase de aumento escalonado)
Inhibidor potente del CYP3A	Contraindicado	Evite el uso del inhibidor o reduzca la dosis de VENCLEXTA en al menos un 75 %
Inhibidor moderado del CYP3A	Evite el uso del inhibidor o reduzca la dosis de VENCLEXTA en al menos un 50 %	
Inhibidor de la gp-P		

2.5 Dosis omitida

Si el paciente omite una dosis de VENCLEXTA dentro de las 8 horas del horario en que lo toma habitualmente, debe tomar la dosis omitida tan pronto como sea posible y reanudar el cronograma de dosificación diaria normal. Si un paciente omite una dosis por más de 8 horas, no debe tomar la dosis omitida y debe reanudar el cronograma habitual de administración de dosis al día siguiente.

Si el paciente vomita después de una dosificación, no se debe tomar ninguna dosis adicional ese día. La siguiente dosis recetada debe tomarse en el horario habitual.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Tabla 6. Descripción y concentración de las tabletas de VENCLEXTA

Concentración de la tableta	Descripción de la tableta
10 mg	Tableta redonda, con forma biconvexa, de color amarillo claro, recubierta con película, con el grabado “V” en un lado y “10” en el otro lado

Concentración de la tableta	Descripción de la tableta
50 mg	Tableta oblonga, con forma biconvexa, de color beige, recubierta con película, con el grabado “V” en un lado y “50” en el otro lado
100 mg	Tableta oblonga, con forma biconvexa, de color amarillo claro, recubierta con película, con el grabado “V” en un lado y “100” en el otro lado

4 CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado el uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores *potentes* del CYP3A al inicio y durante la fase de aumento escalonado debido al riesgo aumentado de síndrome de lisis tumoral [consulte *Dosificación y administración (2.4)* e *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral (TLS), incluidos los eventos mortales y la insuficiencia renal que requiere diálisis, se ha producido en pacientes con CLL tratados previamente con carga tumoral alta cuando se trataron con VENCLEXTA [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. Con el aumento actual escalonado de la dosis (5 semanas), profilaxis y monitoreo de TLS, la tasa de TLS fue del 2 % en los estudios de monoterapia con VENCLEXTA. La tasa de TLS permaneció consistente con VENCLEXTA en combinación con rituximab. Con un aumento escalonado de la dosis de 2 a 3 semanas y una dosis inicial más alta en pacientes con CLL, la tasa de TLS fue del 13 % e incluyó muertes e insuficiencia renal.

VENCLEXTA® (tabletas de venetoclax) puede provocar una reducción rápida del tumor y, en consecuencia, presentar un riesgo de TLS en la fase inicial de aumento escalonado de 5 semanas. Los cambios en la química sanguínea que concuerdan con el TLS y requieren atención a la brevedad pueden presentarse tan temprano como 6 a 8 horas después de la primera dosis de VENCLEXTA y en cada aumento de dosis.

El riesgo de TLS es algo continuo basado en varios factores que incluyen la carga tumoral (consulte la Tabla 2) y las comorbilidades. La reducción de la función renal (CrCl <80 ml/min) aumenta más el riesgo. Los pacientes deben ser evaluados para saber si presentan riesgo y deben recibir profilaxis adecuada para el TLS, incluida hidratación y antihiperuricémicos. Monitoree la química sanguínea y maneje las anomalías a la brevedad. Interrumpa la dosificación si es necesario. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) a medida que el riesgo general aumenta [consulte *Dosificación y administración (2.2, 2.3)* y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

El uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores *potentes* o moderados del CYP3A e inhibidores de la gp-P aumenta la exposición al venetoclax, puede aumentar el riesgo de TLS al inicio y durante la fase de aumento escalonado y puede requerir un ajuste de dosis de VENCLEXTA [consulte *Dosificación y administración (2.4)* e *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

5.2 Neutropenia

Se desarrolló neutropenia de grado 3 o 4 en el 64 % (124/194) de los pacientes y neutropenia de grado 4 en el 31 % de los pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con rituximab (consulte la Tabla 8). Se desarrolló neutropenia de grado 3 o 4 en el 63 % (216/344) de los pacientes y neutropenia de grado 4 en el 33 % de los pacientes tratados con monoterapia con VENCLEXTA (consulte la Tabla 10). Se produjo neutropenia febril en el 4 % de los pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con rituximab y en el 6 % de los pacientes tratados con monoterapia con VENCLEXTA [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

Monitoree los recuentos sanguíneos completos durante todo el período de tratamiento. Interrumpa la dosificación o reduzca la dosis en caso de neutropenia grave. Considere las medidas de apoyo, incluidos antimicrobianos para cualquier signo de infección y uso profiláctico de los factores de crecimiento (p. ej., G-CSF) [consulte *Dosificación y administración (2.3)*].

5.3 Inmunización

No administre vacunas con virus vivos atenuados antes, durante o después del tratamiento con VENCLEXTA hasta que se produzca la recuperación de las células B. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas con virus vivos atenuados durante la terapia con VENCLEXTA o después de esta. Indique a los pacientes que las vacunas pueden ser menos eficaces.

5.4 Toxicidad embriofetal

Con base en los mecanismos de acción y los hallazgos en animales, VENCLEXTA puede provocar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio embriofetal realizado en ratones, la administración de venetoclax a animales preñados en exposiciones equivalentes a las observadas en pacientes con la dosis recomendada de 400 mg diarios provocó la pérdida posterior a la implantación y la disminución del peso fetal. No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas que usan VENCLEXTA. Indique a las mujeres con potencial reproductivo que deben evitar el embarazo durante el tratamiento. Si VENCLEXTA se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo VENCLEXTA, se deberá informar a la paciente acerca del posible riesgo para el feto [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes eventos adversos graves se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Síndrome de lisis tumoral [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Neutropenia [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, no es posible comparar directamente las tasas de eventos adversos observados en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas de ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

MURANO

La seguridad de VENCLEXTA en combinación con rituximab (VEN+R) frente a bendamustina en combinación con rituximab (B+R), se evaluó en un estudio aleatorizado abierto, en pacientes con CLL que habían recibido al menos una terapia anterior.

Los pacientes seleccionados en forma aleatoria a VEN+R completaron el cronograma de aumento escalonado de dosis (5 semanas) y recibieron VENCLEXTA 400 mg una vez al día en combinación con rituximab durante 6 ciclos, seguido de VENCLEXTA como agente único durante un total de 24 meses después del aumento escalonado. Los pacientes seleccionados en forma aleatoria a B+R recibieron 6 ciclos (28 días por ciclo) durante un total de 6 meses. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la Sección 14 [consulte Estudios clínicos (14.1)].

Al momento del análisis, la duración media de la exposición fue de 22 meses en el grupo VEN+R comparado con 6 meses en el grupo B+R.

En el grupo VEN+R, las reacciones adversas mortales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y dentro de los 30 días desde el último tratamiento con VENCLEXTA y/o 90 días desde el último rituximab se informaron en el 2 % (4/194) de los pacientes. Se informaron reacciones adversas graves en el 46 % de los pacientes en el grupo VEN+R; la más frecuente (≥ 5 %) fue neumonía (9 %).

En el grupo VEN+R, las reacciones adversas condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 16 % de los pacientes, la reducción de la dosis en el 15 % y la interrupción de la dosis en el 71 %. En el grupo B+R, las reacciones adversas condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 10 % de los pacientes, la reducción de la dosis en el 15 % y la interrupción de la dosis en el 40 %. En el grupo VEN+R, la neutropenia condujo a la interrupción de la dosis de VENCLEXTA en el 46 % de los pacientes y a la discontinuación en el 3 %, y la trombocitopenia condujo a la discontinuación en el 3 % de los pacientes.

La Tabla 7 y la Tabla 8 presentan reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, identificadas en el ensayo MURANO. El ensayo MURANO no se diseñó para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para VEN+R comparadas con las de B+R, para ninguna reacción adversa específica o anomalía de laboratorio.

Tabla 7. Reacciones adversas frecuentes (≥ 10 %) informadas con incidencia de grado superior a todos los grados ≥ 5 %, o incidencia de grado superior ≥ 2 % o incidencia en pacientes tratados con ≥ 3 VEN+R comparado con B+R

Reacción adversa según el sistema corporal	VENCLEXTA + Rituximab seguido por VENCLEXTA como agente único (N = 194)		Bendamustina + Rituximab (N = 188)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia ^a	65	62	50	44
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40	3	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	39	2	23	2
Infección de las vías respiratorias inferiores ^a	18	2	10	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^a	19	1	13	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Síndrome de lisis tumoral	3	3	1	1

^aIncluye términos múltiples de reacción adversa.

Otras reacciones adversas (todos los grados) registradas en ≥ 10 % de los pacientes del grupo VEN+R en MURANO y otras reacciones adversas importantes se presentan a continuación:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia (16 %), trombocitopenia (15 %), neutropenia febril (4 %)

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

Trastornos respiratorios: tos (22 %)

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

Trastornos cutáneos: sarpullido (13 %)

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos: dolor de cabeza (11 %), insomnio (11 %)

Infecciones e infestaciones: neumonía (10 %)

Durante el tratamiento con VENCLEXTA como agente único después de completar el tratamiento en combinación con VEN+R, las reacciones adversas graves más frecuentes de todos los grados (≥ 10 % de los pacientes) que se informaron fueron infección de las vías respiratorias superiores (21 %), diarrea (19 %), neutropenia (16 %) e infecciones de las vías respiratorias inferiores (11 %). La reacción adversa más frecuente de grado 3 o 4 (≥ 2 % de los pacientes) fueron neutropenia (12 %) y anemia (3 %).

Anormalidades de laboratorio

La Tabla 8 describe anomalías de laboratorio frecuentes emergentes del tratamiento en el ensayo MURANO.

Tabla 8. Anormalidades de laboratorio frecuentes (≥ 10 %) nuevas o empeoradas que se produjeron en ≥ 5 % (cualquier grado) o incidencia superior al ≥ 2 % (grado 3 o 4) con VEN+R comparadas con B+R

Anormalidades de laboratorio	VENCLEXTA + Rituximab N = 194		Bendamustina + Rituximab N = 188	
	Todos los grados ^a (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados ^a (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Leucopenia	89	46	81	35
Linfopenia	87	56	79	55
Neutropenia	86	64	84	59
Química				
Hipocalcemia	62	5	51	2
Hipofosfatemia	57	14	35	4
Incremento de AST/SGOT	46	2	31	3
Hiperuricemia	36	36	33	33
Incremento de la fosfatasa alcalina	35	1	20	1
Hiperbilirrubinemia	33	4	26	3
Hiponatremia	30	6	20	3
Hipopotasemia	29	6	18	3
Hiperpotasiemia	24	3	19	2
Hipernatremia	24	1	13	0
Hipoglucemia	16	2	7	0

^aIncluye anomalías de laboratorio que eran nuevas o que empeoraron, o con empeoramiento desconocido desde el inicio.

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

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

La seguridad de VENCLEXTA® (tabletas de venetoclax) como agente único en la dosis diaria recomendada de 400 mg después de un cronograma de aumento escalonado de dosis se basó en los datos agrupados de tres ensayos de grupo único (M13-982, M14-032 y M12-175). En el conjunto de datos agrupados, que consta de 352 pacientes con CLL o TSL tratadas previamente, la mediana de edad fue 66 años (intervalo: 28 a 85 años), el 93 % eran blancos y el 68 % eran hombres. La mediana de la cantidad de terapias previas fue 3 (intervalo: 0 a 15). La mediana de la duración del tratamiento con VENCLEXTA al momento del análisis de los datos fue 14.5 meses (intervalo: 0 a 50 meses). El cincuenta y dos por ciento de los pacientes recibieron VENCLEXTA durante más de 60 semanas.

Las reacciones adversas mortales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y dentro de los 30 días desde el último tratamiento con venetoclax se informaron en el 2 % de los pacientes en los ensayos de monoterapia de VENCLEXTA; las más frecuentes se produjeron a causa de choque séptico (2 pacientes). Se informaron reacciones adversas graves en el 52 % de los pacientes (≥ 5 %); las más frecuentes fueron neumonía (9 %), neutropenia febril (5 %) y septicemia (5 %).

Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 9 % de los pacientes, a la reducción de la dosis en el 13 % y a la interrupción de la dosis en el 36 %. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del fármaco fueron trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmunitaria. La reacción adversa más frecuente (≥ 5 %) que condujo a reducciones o interrupciones de la dosis fue neutropenia (8 %).

Las reacciones adversas identificadas en estos ensayos de VENCLEXTA como agente único se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Reacciones adversas informadas en ≥ 10 % (cualquier grado) o ≥ 5 % (grado ≥ 3) de pacientes con CLL tratada previamente (monoterapia con VENCLEXTA)

Sistema corporal	Reacción adversa	Cualquier grado (%) N = 352	Grado ≥ 3 (%) N = 352
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Neutropenia ^a	50	45
	Anemia ^a	33	18
	Trombocitopenia ^a	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
	Estreñimiento	16	<1
	Mucositis ^a	13	<1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ^a	32	4
	Edema ^a	22	2
	Pirexia	18	<1
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores ^a	36	1
	Neumonía ^a	14	8
	Infección de las vías respiratorias inferiores ^a	11	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^a	29	2
	Artralgia	12	<1
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	18	<1
	Mareos ^a	14	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ^a	22	0
	Disnea ^a	13	1
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Sarpullido ^a	18	<1
Reacciones adversas clasificadas usando los Criterios de terminología común para eventos adversos, versión 4.0.			
^a Incluye términos múltiples de reacción adversa.			

Anormalidades de laboratorio

La Tabla 10 describe las anomalías de laboratorio frecuentes informadas durante el tratamiento que fueron nuevas o que empeoraron desde el inicio. Las anomalías de laboratorio más frecuentes de grado 4 (>5 %) observadas con VENCLEXTA como monoterapia fueron anomalías de laboratorio hematológicas, incluidas neutropenia (33 %), leucopenia (11 %), trombocitopenia (15 %) y linfopenia (9 %).

Tabla 10. Anormalidades de laboratorio nuevas o que empeoraron con VENCLEXTA como monoterapia (≥ 40 % de cualquier grado o ≥ 10 % de grado 3 o 4)

Anormalidades de laboratorio	Todos los grados ^a (%) N = 352	Grado 3 o 4 (%) N = 352
Hematología		
Leucopenia	89	42
Neutropenia	87	63
Linfopenia	74	40

Anormalidades de laboratorio	Todos los grados ^a (%) N = 352	Grado 3 o 4 (%) N = 352
Anemia	71	26
Trombocitopenia	64	31
Química		
Hipocalcemia	87	12
Hiper glucemia	67	7
Hiperpotasiemia	59	5
Aumentos de AST	53	3
Reducción de albúmina	49	2
Hipofosfatemia	45	11
Hiponatremia	40	9

^aIncluye anomalías de laboratorio que eran nuevas o que empeoraron, o con empeoramiento desconocido desde el inicio.

Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral es un riesgo importante identificado cuando se inicia el tratamiento con VENCLEXTA.

MURANO

En el estudio de fase 3 abierto y aleatorizado, la incidencia de TLS fue del 3 % (6/194) en pacientes tratados con VEN+R. Después de que se inscribieran 77/389 pacientes en el ensayo, el protocolo se enmendó para incorporar las medidas de profilaxis y monitoreo de TLS actuales descritas en las Secciones 2.1 y 2.2 [consulte *Dosificación y administración* (2.1, 2.2)]. Todos los eventos de TLS se produjeron durante el período de aumento escalonado de dosis de VENCLEXTA y se resolvieron en un plazo de dos días. Los seis pacientes completaron el período de aumento escalonado de dosis y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de VENCLEXTA. No se observó TLS clínica en pacientes que siguieron el cronograma actual de aumento escalonado de dosis de 5 semanas y las medidas de profilaxis y monitoreo de TLS descritas en las Secciones 2.1 y 2.2 [consulte *Dosificación y administración* (2.1, 2.2)]. Las tasas de anomalías de laboratorio relevantes para TLS en pacientes tratados con VEN+R se presentan en la Tabla 8.

Ensayos de monoterapia (M13-982 y M14-032)

En 168 pacientes con CLL tratados según las recomendaciones descritas en las Secciones 2.1 y 2.2, la tasa de TLS fue del 2 % [consulte *Dosificación y administración* (2.1, 2.2)]. Todos los eventos cumplieron con los criterios de TLS (anomalías de laboratorio que cumplieron con ≥ 2 de los siguientes criterios dentro de las 24 horas de cada uno: potasio >6 mmol/l, ácido úrico >476 μ mol/l, calcio <1.75 mmol/l o fósforo >1.5 mmol/l); o fueron informados como eventos de TLS. Los eventos se produjeron en pacientes que presentaban nódulo(s) linfático(s) de ≥ 5 cm y/o ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Todos los eventos se resolvieron en un plazo de 5 días. No se observó TLS con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita ni convulsiones en estos pacientes. Todos los pacientes tuvieron CrCl ≥ 50 ml/min. Las anomalías de laboratorio relevantes para TLS fueron hiperpotasiemia (17 % todos los grados, 1 % grado ≥ 3), hiperfosfatemia (14 % todos los grados, 2 % grado ≥ 3), hipocalcemia (16 % todos los grados, 2 % grado ≥ 3) e hiperuricemia (10 % todos los grados, <1 % grado ≥ 3).

En los ensayos iniciales de fase 1 de determinación de dosis, que tenían una fase de aumento escalonado más corta (2 a 3 semanas) y dosis iniciales más altas, la incidencia de TLS fue del 13 % (10/77; 5 TLS de laboratorio; 5 TLS clínicos), incluidos 2 eventos mortales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda, 1 que necesitó diálisis. Después de esta experiencia, se revisaron la evaluación de riesgo de TLS, el régimen de administración de dosis, la profilaxis de TLS y las medidas de monitoreo [consulte *Dosificación y administración* (2.1, 2.2)].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre VENCLEXTA

Venetoclax se metaboliza principalmente por el CYP3A4/5.

Inhibidores potentes del CYP3A

Está contraindicado el uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores potentes del CYP3A (p. ej., ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, ritonavir, telaprevir, posaconazol y voriconazol) al inicio y durante la fase de aumento escalonado [consulte *Contraindicaciones* (4) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Para los pacientes que han completado la fase de aumento escalonado y reciben una dosis diaria estable de VENCLEXTA, se debe reducir la dosis de VENCLEXTA en al menos un 75 % cuando se usa de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A. Reanude la dosis de VENCLEXTA que se usó antes del inicio del inhibidor del CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor [consulte *Dosificación y administración* (2.3, 2.4) y *Farmacología clínica* (12.3)].

La administración conjunta del ketoconazol aumentó la $C_{\text{máx}}$ de venetoclax en 2.3 veces y el ABC_{∞} en 6.4 veces.

La administración conjunta del ritonavir aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax en 2.4 veces y el ABC en 7.9 veces.

Inhibidores moderados del CYP3A e inhibidores de la gp-P

Evite el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A (p. ej., eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, dronedarona, fluconazol, verapamil) o inhibidores de la gp-P (p. ej., amiodarona, captopril, carvedilol, ciclosporina, felodipina, quercetina, quinidina, ranolazina, ticagrelor) con VENCLEXTA. Considere los tratamientos alternativos. Si se debe usar un inhibidor moderado del CYP3A o un inhibidor de la gp-P, reduzca la dosis de VENCLEXTA en al menos un 50 %. Monitoree a los pacientes más detenidamente para detectar signos de toxicidades de VENCLEXTA [consulte *Dosificación y administración* (2.3, 2.4) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Reanude la dosis de VENCLEXTA que se usó antes del inicio del inhibidor del CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor [consulte *Dosificación y administración* (2.4) y *Farmacología clínica* (12.3)].

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

La administración conjunta de una dosis única de rifampina, un inhibidor de la gp-P, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax en un 106 % y el ABC_{∞} en un 78 %.

Inductores del CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de VENCLEXTA con inductores potentes del CYP3A (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampina, hierba de San Juan) o inductores moderados del CYP3A (p. ej., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina). Considere tratamientos alternativos con menos inducción del CYP3A [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

La administración conjunta de múltiples dosis de rifampina, un inductor potente del CYP3A, disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax en un 42 % y el ABC_{∞} en un 71 %.

7.2 Efectos de VENCLEXTA sobre otros fármacos

Warfarina

En un estudio de interacción farmacológica en sujetos sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina dio como resultado un aumento del 18 % al 28 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC_{∞} de R-warfarina y S-warfarina. Debido a que venetoclax no se administró en estado estacionario, se recomienda que se monitoree el índice internacional normalizado (international normalized ratio, INR) detenidamente en los pacientes que reciben warfarina.

Sustratos de la gp-P

La administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con digoxina provocó un aumento del 35 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de digoxina y un aumento del 9 % en el ABC_{∞} . Por lo tanto, se debe evitar la administración conjunta con sustratos de la gp-P con un índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina, everolimus y sirolimus) con VENCLEXTA. Si se debe usar un sustrato de la gp-P con un índice terapéutico estrecho, debe tomarse al menos 6 horas antes de VENCLEXTA.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No existen suficientes datos disponibles acerca del uso de VENCLEXTA en mujeres embarazadas como para informar un riesgo asociado con el fármaco de mayores defectos congénitos y aborto espontáneo. De acuerdo con la toxicidad observada en ratones, VENCLEXTA puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los ratones, el venetoclax fue fetotóxico con exposiciones de 1.2 veces el nivel de exposición clínico humano, de acuerdo con el ABC a la dosis recomendada en seres humanos de 400 mg diarios. Si VENCLEXTA se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo VENCLEXTA, se deberá informar a la paciente acerca del posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos conllevan un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdidas y otros resultados adversos. El riesgo de fondo en la población general de EE. UU. de defectos congénitos importantes es del 2 % al 4 % y de aborto espontáneo es del 15 % al 20 % de embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

En estudios de desarrollo embriofetal, el venetoclax se administró a ratones hembra y conejas preñadas durante el período de organogénesis. En los ratones, el venetoclax se asoció con un aumento de pérdida posterior a la implantación y disminución del peso corporal del feto en 150 mg/kg/día (exposiciones maternas de aproximadamente 1.2 veces la exposición de ABC en seres humanos con la dosis recomendada de 400 mg diarios). No se observó ningún efecto teratogénico ni en el ratón ni en el conejo.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de VENCLEXTA® (tabletas de venetoclax) en la leche humana, los efectos de VENCLEXTA en el lactante ni los efectos de VENCLEXTA en la producción de leche. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a que se desconoce el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes con VENCLEXTA, se aconseja a las mujeres que amamantan que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con VENCLEXTA.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

VENCLEXTA puede provocar daño fetal [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4) y *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Prueba de embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben someterse a una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento con VENCLEXTA [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Anticonceptivos

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con VENCLEXTA y durante al menos 30 días después de la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Infertilidad

De acuerdo con los hallazgos con animales, la fertilidad masculina podría estar comprometida por el tratamiento con VENCLEXTA [consulte *Toxicología no clínica* (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 352 pacientes con CLL tratados previamente y evaluados en función de la seguridad en 3 ensayos abiertos de monoterapia con VENCLEXTA, el 57 % (201/352) tenían ≥ 65 años de edad y el 18 % (62/352) tenían ≥ 75 años de edad.

No se observaron diferencias generales en la seguridad y la efectividad entre los pacientes mayores y los más jóvenes en los ensayos MURANO y de monoterapia.

8.6 Deterioro renal

Los pacientes con reducción de la función renal ($CrCl < 80$ ml/min) presentan un riesgo mayor de TLS. Es posible que estos pacientes requieran una profilaxis más intensiva y monitoreo para reducir el riesgo de TLS cuando se inicia el tratamiento con VENCLEXTA [consulte *Dosificación y administración* (2.2, 2.3)].

No se han realizado ensayos clínicos específicos en sujetos con deterioro renal. No se necesita ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro renal leve o moderado ($CrCl \geq 30$ ml/min) de acuerdo con los resultados del análisis farmacocinético de la población [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. No se ha determinado una dosis recomendada para los pacientes con deterioro renal grave ($CrCl < 30$ ml/min) ni para los pacientes en diálisis.

8.7 Deterioro hepático

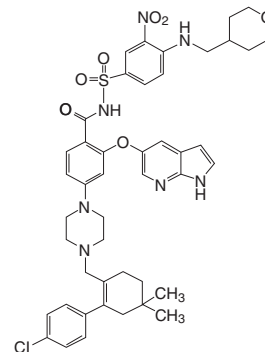
No se han realizado ensayos clínicos específicos en sujetos con deterioro hepático; sin embargo, el estudio de equilibrio de masas en seres humanos mostró que el venetoclax es sometido a eliminación hepática. No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado basado en los resultados del análisis farmacocinético de la población [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]; monitoree a estos pacientes con más detenimiento para detectar signos de toxicidad durante el inicio y la fase de aumento escalonado de la dosis. No se ha determinado una dosis recomendada para los pacientes con deterioro hepático grave.

10 SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico para VENCLEXTA. Para los pacientes que experimenten una sobredosis, monitoree cuidadosamente y proporcione tratamiento de apoyo; durante la fase de aumento escalonado, interrumpa VENCLEXTA y monitoree atentamente para detectar signos y síntomas de TLS junto con otras toxicidades [consulte *Dosificación y administración* (2.2, 2.3)]. De acuerdo con el volumen de distribución grande de venetoclax y su unión a proteínas extensa, es poco probable que la diálisis provoque una remoción significativa del venetoclax.

11 DESCRIPCIÓN

Venetoclax es un inhibidor selectivo de la proteína BCL-2. Es un sólido de amarillo claro a amarillo oscuro con la fórmula empírica $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$ y un peso molecular de 868.44. Venetoclax tiene una solubilidad acuosa muy baja. Venetoclax se describe químicamente como 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexa-1-en-1-il]metil)piperazina-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pirano-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-iloxi)benzamida) y tiene la siguiente estructura química:



Las tabletas de VENCLEXTA para la administración oral se suministran como tabletas color amarillo claro o beige que contienen 10, 50 o 100 mg de venetoclax como principio activo. Cada tableta también contiene los siguientes principios inactivos: copovidona, dióxido de silicio coloidal, polisorbato 80, fumarato estearil de sodio y fosfato de calcio dibásico. Además, las tabletas recubiertas de 10 mg y 100 mg contienen lo siguiente: óxido de hierro amarillo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio. Las tabletas recubiertas de 50 mg también contienen lo siguiente: óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, alcohol polivinílico, talco, polietilenglicol y dióxido de titanio. Cada tableta tiene un grabado con una "V" de un lado y "10", "50" o "100", correspondiente a la concentración de la tableta, del otro lado.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Venetoclax es un inhibidor selectivo y de una molécula pequeña biodisponible de forma oral de BCL-2, una proteína antiapoptótica. Se ha demostrado la sobreexpresión de BCL-2 en células CLL donde medió la supervivencia de células tumorales y se asoció con la resistencia a quimioterapéuticos. Venetoclax ayuda a restaurar el proceso de apoptosis al unirse directamente a la proteína BCL-2, desplazando las proteínas proapoptóticas como BIM, y desencadenando la permeabilización de la membrana exterior mitocondrial y la activación de las caspasas. En estudios no clínicos, se ha demostrado que el venetoclax presenta actividad citotóxica en células tumorales que sobreexpresan a BCL-2.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

El efecto de múltiples dosis de VENCLEXTA de hasta 1200 mg una vez al día en el intervalo QTc se evaluó en un estudio abierto, de un solo grupo en 176 pacientes tratados previamente con neoplasias malignas hematológicas. VENCLEXTA no tuvo efecto en el intervalo QTc (es decir, >20 ms) y no hubo relación entre la exposición al venetoclax y el cambio en el intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después de múltiples administraciones orales en condiciones de ingesta de alimentos, la concentración plasmática máxima de venetoclax se alcanzó 5 a 8 horas después de la dosis. El ABC en estado estacionario de venetoclax aumentó de manera proporcional con un rango de dosis de 150 a 800 mg. En condiciones de ingesta de alimentos con bajo contenido de grasa, la $C_{\text{máx}}$ de la media de venetoclax (\pm desviación estándar) en equilibrio estacionario fue $2.1 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ y el AUC_{0-24} fue $32.8 \pm 16.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ con una dosis de 400 mg una vez al día.

Efecto de los alimentos

La administración con una comida con bajo contenido de grasa aumentó la exposición al venetoclax en aproximadamente 3.4 veces y la administración con una comida con alto contenido de grasa aumentó la exposición al venetoclax en 5.1 a 5.3 veces en comparación con la administración en ayunas. Venetoclax debe administrarse con una comida [consulte *Dosificación y administración (2.1)*].

Distribución

Venetoclax está altamente unido a la proteína plasmática humana con la fracción no ligada en el plasma de <0.01 en un intervalo de concentración de 1 a 30 μM (0.87 a 26 $\mu\text{g/ml}$). La relación de la media en sangre y plasma fue de 0.57. La estimación de la población para el volumen de distribución aparente (V_{dss}/F) de venetoclax fue de 256 a 321 l en los pacientes.

Eliminación

La estimación en la población de la semivida de eliminación terminal de venetoclax fue aproximadamente de 26 horas. La farmacocinética de venetoclax no cambia a lo largo del tiempo.

Metabolismo

En los estudios *in vitro* se demostró que venetoclax se metaboliza principalmente por el CYP3A4/5. Se identificó el M27 como un principal metabolito plasmático con una actividad inhibitoria contra BCL-2 que es al menos 58 veces más baja que el venetoclax *in vitro*.

Excreción

Después de una administración oral única de una dosis de 200 mg de [^{14}C]-venetoclax radiomarcado en sujetos sanos, se recuperó >99.9 % de la dosis en las heces y <0.1 % de la dosis se excretó en la orina en un plazo de 9 días, lo cual indica que la eliminación hepática es responsable de la depuración del venetoclax de la circulación sistémica. El venetoclax sin cambios representó el 20.8 % de la dosis radiactiva administrada excretada en las heces.

Poblaciones especiales

Edad, raza, sexo y peso

De acuerdo con los análisis de farmacocinética de la población, la edad, la raza, el sexo y el peso no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la depuración de venetoclax.

Deterioro renal

De acuerdo con el análisis de farmacocinética de la población que incluyó 238 sujetos con deterioro renal leve ($\text{CrCl} \geq 60$ y $< 90 \text{ ml/min}$, calculado con la ecuación de Cockcroft-Gault), 92 sujetos con deterioro renal moderado ($\text{CrCl} \geq 30$ y $< 60 \text{ ml/min}$) y 220 sujetos con función renal normal ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$), las exposiciones a venetoclax en sujetos con deterioro renal leve o moderado son similares a aquellos con función renal normal. No se ha estudiado la farmacocinética de venetoclax en sujetos con deterioro renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ni en sujetos con diálisis [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Deterioro hepático

De acuerdo con el análisis de farmacocinética de la población que incluyó 88 sujetos con deterioro hepático leve, 10 sujetos con deterioro hepático moderado y 453 sujetos con función hepática normal, las exposiciones a venetoclax en sujetos con deterioro hepático leve a moderado son similares a aquellos con función hepática normal. Para este análisis, se usó el criterio del Grupo de Trabajo sobre Disfunción Orgánica del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) para el deterioro hepático. El deterioro hepático leve se definió como bilirrubina total normal y aspartato transaminasa (AST) > límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) o bilirrubina total >1.0 a 1.5 veces el ULN, deterioro hepático moderado como bilirrubina total >1.5 a 3.0 veces el ULN y deterioro hepático grave como bilirrubina total >3.0 ULN. No se ha estudiado la farmacocinética de venetoclax en sujetos con deterioro hepático grave [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Interacciones farmacológicas

Ketoconazol

La administración conjunta de 400 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A, la gp-P y la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), durante 7 días en 11 pacientes con linfoma no Hodgkin (Non-Hodgkin Lymphoma, NHL) tratados previamente aumentó la $C_{\text{máx}}$ de venetoclax en 2.3 veces y el ABC_{∞} en 6.4 veces [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Ritonavir

La administración conjunta de 50 mg diarios de ritonavir, un inhibidor potente del CYP3A, la gp-P y OATP1B1/B3, durante 14 días en 6 pacientes sanos aumentó la $C_{\text{máx}}$ de venetoclax en 2.4 veces y el ABC_{∞} en 7.9 veces [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Dosis múltiples de rifampina

La administración conjunta de 600 mg diarios de rifampina, un inductor potente del CYP3A, durante 13 días en 10 sujetos sanos disminuyó la $C_{\text{máx}}$ de venetoclax en un 42 % y el ABC_{∞} en un 71 % [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Dosis única de rifampina

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de rifampina, un inhibidor del OATP1B1/B3 y la gp-P, en 11 sujetos sanos aumentó la $C_{\text{máx}}$ de venetoclax en un 106 % y el ABC_{∞} en un 78 % [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Azitromicina

En un estudio de interacción farmacológica en 12 sujetos sanos, la administración conjunta de 500 mg de azitromicina el primer día seguido de 250 mg de azitromicina por 4 días disminuyó la $C_{\text{máx}}$ de venetoclax en un 25 % y el ABC_{∞} en un 35 %. No fue necesario un ajuste de dosis cuando se administró venetoclax de forma conjunta con azitromicina.

Agentes reductores del ácido gástrico

De acuerdo con el análisis farmacocinético de la población, los agentes que reducen el ácido gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2, antiácidos) no afectan la biodisponibilidad de venetoclax.

Warfarina

En un estudio de interacción farmacológica en tres sujetos sanos, la administración de una dosis única de 400 mg de venetoclax con 5 mg de warfarina dio como resultado un aumento del 18 % al 28 % en la $C_{\text{máx}}$ y ABC_{∞} de R-warfarina y S-warfarina [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

Digoxina

En un estudio de interacción farmacológica en 10 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con 0.5 mg de digoxina, un sustrato de gp-P, dio como resultado un aumento del 35 % en la $C_{\text{máx}}$ de digoxina y un aumento del 9 % del ABC_{∞} [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

Rituximab

La co-administración de rituximab con VENCLEXTA no afectó a la farmacocinética de venetoclax.

Estudios *in vitro*

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

Venetoclax es un sustrato de la gp-P y la BCRP así como un inhibidor de la gp-P y la BCRP y un inhibidor débil de OATP1B1 *in vitro*. No se espera que venetoclax inhiba a OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ni MATE2K en concentraciones clínicamente relevantes.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagenésis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con venetoclax.

Venetoclax no fue mutagénico en un análisis de mutagenicidad bacteriana *in vitro* (Ames), no indujo aberraciones numéricas ni estructurales en un análisis de aberración cromosómica *in vitro* usando linfocitos de sangre periférica humana, y no fue clastogénico en un análisis de micronúcleos de médula ósea de ratón *in vivo* con dosis de hasta 835 mg/kg. El metabolito M27 fue negativo para la actividad genotóxica en los análisis *in vitro* Ames y de aberración cromosómica.

Se realizaron estudios de fertilidad y de desarrollo embrionario temprano en ratones macho y hembra. Estos estudios evaluaron el apareamiento, la fertilización y el desarrollo embrionario hasta la implantación. No hubo efectos del venetoclax en los ciclos estrales, el apareamiento, la fertilidad, el cuerpo lúteo, los implantes uterinos ni los embriones vivos por camada con dosificaciones de hasta 600 mg/kg/día. Sin embargo, existe un riesgo para la fertilidad humana en hombres basado en la toxicidad testicular (pérdida de células germinales) observado en perros con exposiciones tan bajas como 0.5 veces la exposición del ABC humana con la dosis recomendada.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

En perros, venetoclax también provocó necrosis unicelular en varios tejidos, incluyendo la vesícula biliar, el páncreas exocrino y el estómago, sin evidencia de disrupción en la integridad de los tejidos ni disfunción orgánica; estos hallazgos fueron de magnitud mínima a leve. Después de un período de dosificación de 4 semanas y un período de recuperación de 4 semanas a continuación, la necrosis unicelular mínima aún estaba presente en algunos tejidos y no se ha evaluado la reversibilidad después de períodos más largos de dosificación o recuperación.

Además, después de aproximadamente 3 meses de dosificaciones diarias en perros, venetoclax provocó decoloración blanca progresiva en el pelaje, debido a la pérdida del pigmento melanina.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas, terapia combinada

MURANO

MURANO fue un estudio aleatorizado (1:1), abierto y multicéntrico (NCT02005471) que evaluó la eficacia y la seguridad de VENCLEXTA en combinación con rituximab (VEN+R) frente a bendamustina en combinación con rituximab (B+R) en pacientes con CLL que habían recibido al menos una terapia anterior. Los pacientes en el grupo VEN+R completaron el cronograma de aumento escalonado de dosis de 5 semanas [consulte *Dosificación y administración* (2.1, 2.2)] y recibieron VENCLEXTA 400 mg una vez al día durante 24 meses desde el Día 1 del Ciclo 1 de rituximab en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Se inició la administración de rituximab vía intravenosa después del período de aumento escalonado de dosis de 5 semanas, en 375 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1 y 500 mg/m² el Día 1 de los Ciclos 2 a 6. Cada ciclo duró 28 días. Los pacientes asignados de forma aleatoria a B+R recibieron bendamustina en 70 mg/m² los Días 1 y 2 durante los 6 ciclos (ciclo de 28 días) y rituximab en la dosis y el cronograma descritos anteriormente.

Se asignó de manera aleatoria un total de 389 pacientes: 194 al grupo VEN+R y 195 al grupo B+R. Las características demográficas iniciales y de la enfermedad fueron similares entre los grupos VEN+R y B+R. La mediana de edad fue 65 años (rango: 22 a 85 años), el 97 % eran blancos, el 74 % hombres y el 99 % tenían estado general según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) <2. Las líneas medianas de terapia previas fueron 1 (rango: 1 a 5); el 59 % había recibido 1 terapia previa, el 26 % había recibido 2 terapias anteriores y el 16 % había recibido 3 o más terapias anteriores. Las terapias previas incluyeron agentes alquilantes (94 %), anticuerpos anti-CD20 (77 %), inhibidores de la vía del receptor de células B (2 %) y análogos a la purina anteriores (81 %, incluidas fludarabina/ciclofosfamida/rituximab en el 55 %). Se detectó una deleción 17p en el 24 % de los pacientes, mutaciones de TP53 en 25 %, deleción 11q en el 32 % y IgVH sin mutar en 63 %.

La eficacia se basó en la supervivencia libre de progresión (progression-free survival, PFS) según lo evaluado por un Comité de Revisión Independiente (Independent Review Committee, IRC). El seguimiento mediano para PFS fue de 23.4 meses (rango: 0 a 37.4+ meses).

Los resultados de eficacia para MURANO se muestran en la Tabla 11. La curva Kaplan-Meier para PFS se muestra en la Figura 1.

Tabla 11. Resultados de eficacia evaluados por el IRC en MURANO

Criterio de valoración	VENCLEXTA + Rituximab (N = 194)	Bendamustina + Rituximab (N = 195)
Supervivencia libre de progresión^a		
Cantidad de eventos, n (%)	35 (18)	106 (54)
Progresión de la enfermedad, n	26	91
Eventos de muerte, n	9	15
Mediana, meses (IC del 95 %)	No alcanzado	18.1 (15.8, 22.3)
HR (IC del 95 %) ^b	0.19 (0.13, 0.28)	
Valor p ^b	<0.0001	
Tasa de respuesta^c, n (%)		
ORR	179 (92)	141 (72)
IC del 95 %	(88, 96)	(65, 78)
CR+CRi	16 (8)	7 (4)
nPR	3 (2)	1 (1)
PR	160 (82)	133 (68)

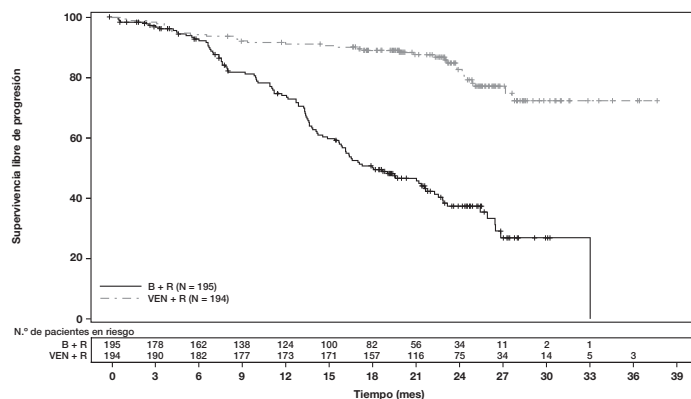
IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos (hazard ratio); CR = remisión completa (complete remission); CRi = remisión completa con recuperación incompleta de la médula (complete remission with incomplete marrow recovery); nPR = remisión parcial nodular (nodular partial remission); PR = remisión parcial; ORR = tasa global de respuesta (overall response rate) (CR + CRi + nPR + PR).

^aEstimación Kaplan-Meier.

^bLa estimación de HR se basa en el modelo de riesgos proporcional a Cox estratificado según deleción 17p, estado de riesgo y región geográfica; el valor p basado en una prueba estratificada de rango de registro según los mismos factores.

^cSegún las pautas actualizadas del Grupo de Trabajo Internacional en Leucemia Linfocítica Crónica 2008 (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL).

Figura 1. Curva Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión evaluada por el IRC en MURANO



Al momento del análisis, la mediana de supervivencia general no se había alcanzado en ninguno de los grupos, después de un seguimiento medio de 22.9 meses.

14.2 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas, monoterapia

La eficacia de la monoterapia con VENCLEXTA en los pacientes con CLL o SLL tratadas previamente se basa en tres estudios de grupos únicos.

Estudio M13-982

La eficacia de las tabletas VENCLEXTA® (tabletas de venetoclax) se estableció en el ensayo clínico M13-982 (NCT01889186) abierto, de grupo único, multicéntrico en 106 pacientes con CLL con deleción 17p, que habían recibido al menos una terapia previa. En el estudio, la deleción 17p se confirmó en muestras de sangre periférica de pacientes usando el kit de sondeo para la hibridación *in situ* por fluorescencia (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) para CLL de Vysis, que está aprobado por la FDA para la selección de pacientes para el tratamiento con VENCLEXTA. Los pacientes recibieron VENCLEXTA mediante un cronograma de aumento escalonado semanal que comenzó con 20 mg y aumentó a 50 mg, 100 mg, 200 mg y finalmente 400 mg una vez al día. Los pacientes continuaron recibiendo 400 mg de VENCLEXTA de forma oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se observó una toxicidad inaceptable.

La eficacia se basó en la tasa global de respuesta (ORR) según lo evaluado por un Comité de Revisión Independiente (IRC).

En la Tabla 12 se resumen las características demográficas iniciales y las características de la enfermedad de la población del estudio.

Tabla 12. Características iniciales de los pacientes del estudio M13-982

Característica	N = 106
Edad, años; mediana (intervalo)	67 (37-83)
Blanco; %	97
Hombre; %	65
Estado general según el ECOG; %	
0	40
1	52
2	8
Carga tumoral; %	
Cuento absoluto de linfocitos $\geq 25 \times 10^9/l$	50
Uno o más nódulos ≥ 5 cm	53
Cantidad de terapias previas; mediana (intervalo)	2.5 (1-10)
Tiempo desde el diagnóstico, años; mediana (rango) ^a	6.6 (0.1-32.1)

^aN = 105.

La mediana del tiempo de tratamiento al momento de la evaluación fue de 12.1 meses (intervalo: 0 a 21.5 meses). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Resultados de eficacia de los pacientes con CLL con deleción 17p tratados previamente según el IRC en el estudio M13-982

Criterio de valoración	VENCLEXTA N = 106
ORR, n (%) ^a (IC del 95 %)	85 (80) (71, 87)
CR + CRi, n (%)	8 (8)
CR, n (%)	6 (6)
CRi, n (%)	2 (2)
nPR, n (%)	3 (3)
PR, n (%)	74 (70)

CI = intervalo de confianza (confidence interval); CR = remisión completa (complete remission); CRi = remisión completa con recuperación incompleta de la médula (complete remission with incomplete marrow recovery); IRC = Comité de Revisión Independiente (independent review committee); nPR = remisión parcial nodular (nodular partial remission); ORR = tasa de respuesta general (CR + CRi + nPR + PR); PR = remisión parcial (partial remission).
^aSegún las pautas de IWCLL 2008.

La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue 0.8 meses (intervalo: 0.1 a 8.1 meses).

Según una fecha posterior de límites de datos y eficacia evaluada por un investigador, la duración de la respuesta (duration of response, DOR) fue de 2.9 a 32.8+ meses. La mediana de la DOR no se ha alcanzado con la mediana de seguimiento de 22 meses.

La enfermedad mínima residual (minimal residual disease, MRD) se evaluó en la sangre periférica y la médula ósea para los pacientes que alcanzaron la CR o la CRi, después del tratamiento con VENCLEXTA. El tres por ciento (3/106) alcanzó negatividad para la MRD en la sangre periférica y la médula ósea (menos de una célula CLL cada 10^4 leucocitos).

Estudio M12-175

El estudio M12-175 (NCT01328626) fue un ensayo abierto y multicéntrico en el que se inscribieron pacientes tratados anteriormente con CLL o SLL, incluidos los que presentaron depleción 17p. La eficacia se evaluó en 67 pacientes (59 con CLL, 8 con SLL) que habían recibido una dosis diaria de 400 mg de VENCLEXTA. Los pacientes continuaron con esta dosis hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se observó una toxicidad inaceptable. La mediana del tiempo de tratamiento al momento de la evaluación fue de 22.1 meses (intervalo: 0.5 a 50.1 meses).

La mediana de edad fue 66 años (intervalo: 42 a 84 años), el 78 % eran hombres y el 87 % eran blancos. La mediana de la cantidad de tratamientos previos fue 3 (intervalo: 1 a 11). Al inicio, el 67 % de los pacientes tenían uno o más nódulos ≥ 5 cm, el 30 % de los pacientes tenía ALC $\geq 25 \times 10^9/l$, el 33 % tenía *IgVH* documentado sin mutar y el 21 % tenía depleción 17p.

La eficacia en CLL se evaluó según las pautas del IWCLL 2008. Según lo evaluado por el IRC, la ORR fue de un 71 % (IC del 95 %: 58 %, 82 %), la tasa CR + CRi fue del 7 % y la tasa PR fue del 64 %.

Basado en las evaluaciones del investigador, la ORR en pacientes con CLL fue del 80 % (14 % CR+ CRi, 66 % PR + nPR). Con una mediana de seguimiento estimada de 25.2 meses, la DOR osciló entre 2.3+ y 48.6+ meses. De los 47 pacientes con respuesta, el 83 % presentó una DOR de 12 meses, como mínimo.

Para los 8 pacientes con SLL, la ORR evaluada por el investigador fue del 100 %.

Ensayo M14-032

El estudio M14-032 (NCT02141282) fue un estudio abierto y multicéntrico que evaluó la eficacia de VENCLEXTA en pacientes con CLL que habían sido tratados previamente con y que demostraron progreso durante o después del tratamiento con ibrutinib o idelalisib. Los pacientes recibieron una dosis diaria de 400 mg de VENCLEXTA después del cronograma de aumento escalonado de dosis. Los pacientes continuaron recibiendo 400 mg de VENCLEXTA una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se observó una toxicidad inaceptable. Al momento del análisis, la mediana de la duración del tratamiento fue 14.3 meses (intervalo: 0.1 a 31.4 meses).

De los 127 pacientes tratados (91 con ibrutinib previo, 36 con idelalisib previo), la mediana de edad fue de 66 años (intervalo: 28 a 85 años), el 70 % eran hombres y el 92 % eran blancos. La mediana de la cantidad de tratamientos previos fue 4 (intervalo: 1 a 15). Al inicio, el 41 % de los pacientes tenían uno o más nódulos ≥ 5 cm, el 31 % de los pacientes tenía ALC $\geq 25 \times 10^9/l$, el 57 % tenía *IgVH* documentado sin mutar y el 39 % tenía depleción 17p.

La eficacia en CLL se basó en las pautas del IWCLL 2008. Basado en la evaluación del IRC, la ORR fue del 70 % (IC del 95 %: 61 %, 78 %), con una tasa de CR + CRi del 1 % y una tasa de PR del 69 %.

Según la evaluación del investigador, la ORR fue del 65 % (IC del 95 %: 56 %, 74 %). La mediana de la DOR según el investigador no se ha alcanzado con la mediana de seguimiento estimada de 14.6 meses.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

VENCLEXTA se entrega de la siguiente manera:

Presentación del envase	Cantidad de tabletas	Código Nacional del Fármaco (National Drug Code, NDC)
Envase inicial	Cada envase contiene cuatro billeteras de blísteres semanales: <ul style="list-style-type: none"> • Semana 1 (14 tabletas x 10 mg) • Semana 2 (7 tabletas x 50 mg) • Semana 3 (7 tabletas x 100 mg) • Semana 4 (14 tabletas x 100 mg) 	0074-0579-28
Estuche que contiene tabletas de 10 mg	14 tabletas x 10 mg	0074-0561-14
Estuche que contiene tabletas de 50 mg	7 tabletas x 50 mg	0074-0566-07
Blíster de dosis unitaria que contiene tabletas de 10 mg	2 tabletas x 10 mg	0074-0561-11
Blíster de dosis unitaria que contiene tabletas de 50 mg	1 tableta x 50 mg	0074-0566-11
Blíster de dosis unitaria que contiene tabletas de 100 mg	1 tableta x 100 mg	0074-0576-11
Frasco que contiene tabletas de 100 mg	120 tabletas x 100 mg	0074-0576-22

VENCLEXTA 10 mg son tabletas recubiertas, redondas, con forma biconvexa, de color amarillo claro, con el grabado "V" en un lado y "10" en el otro lado.

VENCLEXTA 50 mg son tabletas recubiertas, oblongas, con forma biconvexa, de color beige, con el grabado "V" en un lado y "50" en el otro lado.

VENCLEXTA 100 mg son tabletas recubiertas, oblongas, con forma biconvexa, de color amarilla clara, con el grabado "V" en un lado y "100" en el otro lado.

Almacenar a 86 °F (30 °C) o menos.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indique al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

• Síndrome de lisis tumoral

Indique a los pacientes el posible riesgo de TLS, en particular al inicio del tratamiento y durante la fase de aumento escalonado, e indique que deben informar de inmediato todo signo y síntoma asociado con este evento (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, confusión, falta de aliento, convulsiones, latidos cardíacos irregulares, orina oscura o turbia, cansancio inusual, dolor muscular y/o molestia articular) a su proveedor de atención médica (health care provider, HCP) para ser evaluados [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Indique a los pacientes que deben hidratarse adecuadamente todos los días cuando toman VENCLEXTA para reducir el riesgo de TLS. El volumen recomendado es 6 a 8 vasos (aproximadamente 56 onzas en total) de agua por día. Los pacientes deben beber agua a partir de 2 días antes y en el día de la primera dosis, y cada vez que aumente la dosis [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

Indique a los pacientes la importancia de cumplir con las citas programadas para los análisis de sangre u otros análisis de laboratorio [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

Indique a los pacientes que es posible que sea necesario que tomen VENCLEXTA en el hospital o en presencia de su médico para permitir el monitoreo del TLS.

- **Neutropenia**

Indique a los pacientes que se comuniquen con su HCP de inmediato si desarrollan fiebre o algún signo de infección. Indique a los pacientes la necesidad de monitoreos periódicos de los recuentos sanguíneos [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

- **Interacciones farmacológicas**

Indique a los pacientes que eviten los productos con toronja, naranjas de Sevilla y carambolas durante el tratamiento con VENCLEXTA. Indique a los pacientes que VENCLEXTA® (tabletas de venetoclax) puede interactuar con algunos fármacos; por consiguiente, aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica el uso de cualquier medicamento recetado, fármaco de venta libre, vitaminas y productos a base de hierbas [*consulte Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7.1)*].

- **Inmunizaciones**

Indique a los pacientes que eviten las vacunaciones de vacunas con virus vivos porque podrían no ser seguras ni eficaces durante el tratamiento con VENCLEXTA [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

- **Embarazo y lactancia**

Indique a las mujeres el posible riesgo para el feto y que deben evitar el embarazo durante el tratamiento con VENCLEXTA. Indique a las mujeres con potencial reproductivo el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante al menos 30 días después de completar la terapia. Indique a las mujeres que se comuniquen con su HCP si quedan embarazadas, o si sospechan que están embarazadas, durante el tratamiento con VENCLEXTA. También indique a las pacientes que no amamenten mientras reciben VENCLEXTA [*consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.2 y 8.3)*].

- **Infertilidad masculina**

Indique a los pacientes la posibilidad de infertilidad y el uso posible de bancos de espermatozoides para hombres con potencial reproductivo [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Instrucciones para tomar VENCLEXTA

Indique a los pacientes que tomen VENCLEXTA exactamente como se recetó y que no cambien sus dosis ni dejen de tomar VENCLEXTA a menos que su HCP lo indique. Indique a los pacientes que tomen VENCLEXTA una vez al día en forma oral, aproximadamente a la misma hora todos los días, de acuerdo con las instrucciones del médico y que las tabletas se deben tragar enteras con una comida y agua, y sin masticarlas, aplastarlas ni partirlas [*consulte Dosificación y administración (2.1)*].

Indique a los pacientes que conserven VENCLEXTA en su envase original durante las primeras 4 semanas de tratamiento y que no transfieran las tabletas a un recipiente distinto.

Informe a los pacientes que si omiten una dosis de VENCLEXTA en un plazo menor a 8 horas, tomen la dosis omitida de inmediato y tomen la dosis siguiente de la forma habitual. Si se omite una dosis de VENCLEXTA en un plazo mayor a 8 horas, indique a los pacientes que esperen a la dosis siguiente en el horario habitual [*consulte Dosificación y administración (2.5)*].

Informe a los pacientes que no tomen ninguna dosis adicional ese día si vomitan después de tomar VENCLEXTA, y que tomen la dosis siguiente en el horario habitual del día siguiente.

Fabricado y comercializado por:

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064

y

Comercializado por:

Genentech USA, Inc.

Un miembro del Grupo Roche

South San Francisco, CA 94080-4990

© 2018 AbbVie Inc.

© 2018 Genentech, Inc.

Ref.: 03-B680 Junio de 2018

750-1951945 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

750-1952086 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie

Genentech

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
VENCLEXTA® (ven-KLEKS-tuh)
(tabletas de venetoclax)**

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de VENCLEXTA?

VENCLEXTA puede provocar efectos secundarios graves, incluso: Síndrome de lisis tumoral (TLS). El TLS se debe a la descomposición rápida de las células cancerosas. El TLS puede provocar insuficiencia renal, la necesidad de tratamiento con diálisis y puede ocasionar la muerte. Su médico realizará análisis para controlar el riesgo de tener TLS antes de que comience a tomar VENCLEXTA. Recibirá otros medicamentos antes de comenzar el tratamiento con VENCLEXTA y durante este para ayudarlo a reducir el riesgo de TLS. Es posible que también reciba líquidos intravenosos (i.v.) en la vena. Su médico realizará análisis de sangre durante las primeras 5 semanas de tratamiento para verificar si hay TLS durante el tratamiento con VENCLEXTA. Es importante que cumpla con sus citas para los análisis de sangre. Indique a su médico de inmediato si tiene síntomas de TLS durante el tratamiento con los comprimidos de VENCLEXTA™ (venetoclax), incluidos:

- fiebre
- escalofríos
- náuseas
- vómitos
- confusión
- dificultad para respirar
- convulsiones
- latidos cardíacos irregulares
- orina oscura o turbia
- cansancio inusual
- dolor muscular o articular

Beba abundante agua cuando tome VENCLEXTA para ayudar a reducir el riesgo de tener TLS. Beba de 6 a 8 vasos (alrededor de 56 onzas en total) de agua por día, comenzando 2 días antes y en el día de su primera dosis de VENCLEXTA, y cada vez que se aumente la dosis. Su médico puede demorar, disminuir su dosis o suspender el tratamiento con VENCLEXTA si tiene efectos secundarios. Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VENCLEXTA?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es VENCLEXTA?

VENCLEXTA es un medicamento recetado que se usa para tratar personas con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de las células pequeñas (SLL) con o sin delección 17p, que han recibido al menos un tratamiento previo. Se desconoce si VENCLEXTA es seguro y eficaz en niños.

¿Quién no debe tomar VENCLEXTA? No se deben tomar ciertos medicamentos cuando comienza a recibir VENCLEXTA ni mientras se aumenta lentamente la dosis, debido al riesgo de aumento del síndrome de lisis tumoral (TLS).

- **Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma**, incluidos los de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. VENCLEXTA® (tabletas de venetoclax) y otros medicamentos pueden interactuar entre sí y causar efectos secundarios graves.

No empiece a tomar medicamentos nuevos durante el tratamiento con VENCLEXTA sin hablar primero con su médico.

Antes de tomar VENCLEXTA, informe a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- tiene problemas renales o hepáticos;
- tiene problemas con las sales corporales o los electrolitos, como potasio, fósforo o calcio;
- tiene antecedentes de niveles de ácido úrico alto en sangre o gota;
- tiene programado recibir una vacuna. No debe recibir una “vacuna con virus vivos” antes, durante ni después del tratamiento con VENCLEXTA, hasta que su médico se lo autorice. Si no está seguro sobre el tipo de inmunización o vacuna, pregunte a su médico. Estas vacunas podrían no ser seguras o podrían no funcionar tan bien durante el tratamiento con VENCLEXTA;
- está embarazada o planea quedar embarazada. Es posible que VENCLEXTA cause daño a su bebé por nacer. Si puede quedar embarazada, su médico debe realizarle una prueba para la detección del embarazo antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA. Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con VENCLEXTA y durante 30 días después de la última dosis de VENCLEXTA. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o piensa que está embarazada;
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si VENCLEXTA pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con VENCLEXTA.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. VENCLEXTA y otros medicamentos pueden interactuar entre sí y causar efectos secundarios graves. Consulte “¿Quién no debe tomar VENCLEXTA?”

¿Cómo debo tomar VENCLEXTA?

- Tome VENCLEXTA® (tabletas de venetoclax) exactamente como se lo indique su médico. No cambie su dosis de VENCLEXTA ni deje de tomar VENCLEXTA, a menos que su médico se lo indique.
- Cuando tome por primera vez VENCLEXTA:
 - Es posible que necesite tomar VENCLEXTA en el hospital o la clínica para monitorear el TLS.
 - Su médico comenzará con una dosis baja de VENCLEXTA. Su dosis se aumentará lentamente una vez por semana durante 5 semanas hasta llegar a la dosis completa. Lea la Guía rápida de inicio que viene con VENCLEXTA antes de la primera dosis.
- Siga las instrucciones sobre tomar agua descritas en la sección de esta Guía del medicamento sobre TLS llamada “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de VENCLEXTA?” y también en la Guía rápida de inicio.
- Tome VENCLEXTA 1 vez al día con una comida y agua aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Trague las tabletas de VENCLEXTA enteras. Las tabletas no se deben masticar, triturar ni partir.
- Si omite una dosis de VENCLEXTA y han pasado menos de 8 horas, tome su dosis tan pronto como sea posible. Si omite una dosis de VENCLEXTA y han pasado más de 8 horas, salte la dosis omitida y tome la dosis siguiente en el horario habitual.
- Si vomita después de tomar VENCLEXTA, no tome ninguna dosis adicional. Tome la siguiente dosis en el horario habitual al día siguiente.

¿Qué debo evitar mientras tomo VENCLEXTA?

No debe beber jugo de toronja, comer toronjas, naranjas de Sevilla (generalmente en mermeladas), ni carambola mientras toma VENCLEXTA. Estos productos pueden aumentar la cantidad de VENCLEXTA en la sangre.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VENCLEXTA?

VENCLEXTA puede provocar efectos secundarios graves, incluso:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de VENCLEXTA?”
- **Recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia).** Los recuentos bajos de glóbulos blancos son frecuentes con VENCLEXTA, pero también pueden ser graves. Su médico hará análisis de sangre para controlar sus recuentos sanguíneos durante el tratamiento con VENCLEXTA. Informe a su médico de inmediato, si tiene fiebre o algún signo de una infección mientras toma VENCLEXTA.

Los efectos secundarios más frecuentes de VENCLEXTA cuando se usa en combinación con rituximab incluyen:

- diarrea
- infección de las vías respiratorias superiores
- tos
- cansancio
- náuseas

Los efectos secundarios más frecuentes de VENCLEXTA cuando se usa solo incluyen los siguientes:

- diarrea
- náuseas
- infección de las vías respiratorias superiores
- recuento bajo de glóbulos rojos
- cansancio
- recuento bajo de plaquetas
- dolor muscular y articular
- hinchazón de los brazos, piernas, manos y pies
- tos

VENCLEXTA puede provocar problemas de fertilidad en los hombres. Esto puede afectar su capacidad de engendrar un hijo. Informe a su médico si tiene inquietudes sobre la fertilidad.

Informe a su HCP si tiene cualquier efecto secundario molesto o que no desaparece.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de VENCLEXTA. Para obtener más información, hable con su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar VENCLEXTA?

- Almacene VENCLEXTA a 86 °F (30 °C) o menos.
- Conserve las tabletas de VENCLEXTA en el envase original durante las primeras 4 semanas de tratamiento. No transfiera las tabletas a otro envase.

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de VENCLEXTA.

A veces, los medicamentos se recetan con fines distintos a los detallados en la Guía del medicamento. No utilice VENCLEXTA para tratar una enfermedad para la que no fue recetado. No administre VENCLEXTA a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o a su médico información sobre VENCLEXTA publicada para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de VENCLEXTA?

Principio activo: venetoclax

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

Las tabletas recubiertas de 10 mg y 100 mg contienen lo siguiente: óxido de hierro amarillo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio. Las tabletas recubiertas de 50 mg también contienen lo siguiente: óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, alcohol polivinílico, talco, polietilenglicol y dióxido de titanio.

Fabricado y comercializado por:
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064

Comercializado por:
Genentech USA, Inc.
Un miembro del Grupo Roche
South San Francisco, CA 94080-4990
© 2018 Genentech, Inc.

© 2018 AbbVie Inc.
Ref.: 03-B680

Para obtener más información, visite www.venclax.com o llame al 1-800-633-9110

Esta Guía del medicamento fue aprobada por

Revisada: junio de 2018

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

750-1951945 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

750-1952086 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie

Genentech