

VENCLEXTA®

(comprimidos 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.

Comprimidos de VENCLEXTA® (venetoclax), para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2016

CAMBIOS DE IMPORTANCIA RECIENTES

Indicaciones y uso, AML (1.2)	10/2020
Dosificación y administración (2.1, 2.3, 2.4, 2.5, 2.8)	11/2020
Advertencias y precauciones, Síndrome de lisis tumoral (5.1)	11/2020
Advertencias y precauciones, Neutropenia (5.2)	10/2020

INDICACIONES Y USO

VENCLEXTA es un inhibidor de BCL-2 indicado:

- Para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (chronic lymphocytic leukemia, CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (small lymphocytic lymphoma, SLL). (1.1)
- En combinación con azacitidina, o decitabina, o citarabina en dosis bajas para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (acute myeloid leukemia, AML) de diagnóstico reciente en adultos de 75 años o más, o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia de inducción intensiva. (1.2)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Consulte la información de prescripción completa para las dosis recomendadas de VENCLEXTA. (2.2, 2.3)
- Tome los comprimidos de VENCLEXTA por vía oral una vez al día con una comida y agua. Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir. (2.8)
- Proporciona profilaxis para el síndrome de lisis tumoral (2.1, 2.4)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A al inicio y durante la fase de aumento escalonado en pacientes con CLL/SLL. (2.6, 4, 7.1)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Síndrome de lisis tumoral (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 aumente. (2.4, 5.1)
- Neutropenia: Monitoree los recuentos sanguíneos. Interrumpa la administración y reanude con la misma dosis o dosis reducida. Considere las medidas de atención de apoyo. (2.5, 5.2)
- Infecciones: Monitoree para detectar signos y síntomas de infección, y trate a la brevedad. Suspnda en caso de una infección de Grado 3 y 4 hasta su resolución y reanude con la misma dosis o una dosis reducida. (2.5, 5.3)
- Inmunización: No administre vacunas con virus vivos atenuados antes, durante o después del tratamiento con VENCLEXTA hasta la recuperación de las células B. (5.4)
- Toxicidad embriofetal: Puede provocar daño embriofetal. Informe a las mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo posible para el feto y el uso de métodos anticonceptivos eficaces. (5.5)
- No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con VENCLEXTA en combinación con bortezomib más dexametasona fuera de ensayos clínicos controlados. (5.6)

REACCIONES ADVERSAS

En los casos de CLL/SLL, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) de VENCLEXTA administrado en combinación con obinutuzumab o rituximab, o como monoterapia, fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, diarrea, náuseas, infección de las vías respiratorias superiores, tos, dolor musculoesquelético, fatiga y edema. (6.1)

En los casos de AML, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 30 %) en combinación con azacitidina o decitabina o citarabina en dosis bajas fueron náuseas, diarrea, trombocitopenia, estreñimiento, neutropenia, neutropenia febril, fatiga, vómitos, edema, pirexia, neumonía, disnea, hemorragia, anemia, erupción, dolor abdominal, septicemia, dolor musculoesquelético, mareos, tos, dolor orofaríngeo e hipotensión. (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

- Inhibidores potentes o moderados del CYP3A e inhibidores de la gp-P: Ajuste la dosificación de VENCLEXTA. (2.6, 7.1)
- Inductores potentes o moderados del CYP3A: Evite la administración concomitante. (7.1)
- Sustratos de la gp-P: Tómelos al menos 6 horas antes de VENCLEXTA. (7.2)

- Lactancia: Indique a las mujeres que no amamenten. (8.2)
- Insuficiencia hepática: Reduzca la dosis de VENCLEXTA en un 50 % en los pacientes con deterioro hepático grave. (2.7, 8.7)

Consulte la Sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la Guía del Medicamento.

Revisado: 11/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
- 1.2 Leucemia mieloide aguda

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información de seguridad importante
- 2.2 Dosificación recomendada para leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
- 2.3 Dosificación recomendada para la leucemia mieloide aguda
- 2.4 Evaluación del riesgo y profilaxis para el síndrome de lisis tumoral
- 2.5 Modificaciones de la dosificación por reacciones adversas
- 2.6 Modificaciones de la dosificación para interacciones farmacológicas
- 2.7 Modificaciones de la dosificación para pacientes con deterioro hepático grave
- 2.8 Administración

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Síndrome de lisis tumoral
- 5.2 Neutropenia
- 5.3 Infecciones
- 5.4 Inmunización
- 5.5 Toxicidad embriofetal
- 5.6 Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando se agrega VENCLEXTA a bortezomib y dexametasona

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efectos de otros fármacos sobre VENCLEXTA
- 7.2 Efecto 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 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

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
- 14.2 Leucemia mieloide aguda

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

VENCLEXTA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

1.2 Leucemia mieloide aguda

VENCLEXTA está indicado en combinación con azacitidina o decitabina o citarabina en dosis bajas para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) de diagnóstico reciente en adultos de 75 años o más, o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia de inducción intensiva.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de seguridad importante

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 (2.4) y Advertencias y precauciones (5.1)].

2.2 Dosificación recomendada para leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

La administración de dosis de VENCLEXTA comienza con un aumento escalonado de 5 semanas. 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.

Cronograma de aumento escalonado de la dosis de 5 semanas de VENCLEXTA

Administre VENCLEXTA de acuerdo con un cronograma de dosis con aumento escalonado de 5 semanas hasta la dosificación recomendada de 400 mg por vía oral, una vez al día, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Cronograma de administración de dosis con aumento escalonado de 5 semanas para pacientes con CLL/SLL

	VENCLEXTA Dosis por vía oral, una vez al día
Semana 1	20 mg
Semana 2	50 mg
Semana 3	100 mg
Semana 4	200 mg
Semana 5 y en adelante	400 mg

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

En combinación con obinutuzumab

Comience la administración de obinutuzumab en dosis de 100 mg el Día 1 del Ciclo 1, seguido de 900 mg el Día 2 del Ciclo 1. Administre 1000 mg los Días 8 y 15 del Ciclo 1 y el Día 1 de cada ciclo posterior de 28 días por un total de 6 ciclos. Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información adicional sobre la administración de dosis.

El Día 22 del Ciclo 1 comience la administración de VENCLEXTA de acuerdo con el cronograma de aumento escalonado de dosis de 5 semanas (consulte la Tabla 1). Después de completar la fase de aumento escalonado el Día 28 del Ciclo 2, continúe con VENCLEXTA en dosis de 400 mg por vía oral, una vez al día, a partir del Día 1 del Ciclo 3 hasta el último día del Ciclo 12.

En combinación con rituximab

Inicie la administración de rituximab después de que el paciente haya completado el cronograma de aumento escalonado de la dosis de 5 semanas para VENCLEXTA (consulte la Tabla 1) y haya recibido la dosis de 400 mg de VENCLEXTA por vía oral, una vez al día, durante 7 días. Administre rituximab el Día 1 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos, con dosis de rituximab de 375 mg/m² por vía intravenosa para el Ciclo 1 y 500 mg/m² por vía intravenosa para los Ciclos 2 a 6. Continúe con VENCLEXTA 400 mg por vía oral, una vez al día, durante 24 meses desde el Día 1 del Ciclo 1 de rituximab.

Consulte la información de prescripción de rituximab para obtener información adicional de administración de dosis.

Monoterapia

La dosis recomendada de VENCLEXTA es 400 mg una vez al día después de completar el cronograma de aumento escalonado de la dosis de 5 semanas (consulte la Tabla 1). Continuar con VENCLEXTA hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

2.3 Dosificación recomendada para la leucemia mieloide aguda

La dosis recomendada y el aumento escalonado de la dosis de VENCLEXTA dependen del agente de combinación. Siga el cronograma de administración de dosis, incluido el aumento escalonado de la dosis de 3 días o de 4 días, como se muestra en la Tabla 2. Inicie la administración de VENCLEXTA el Día 1 del Ciclo 1 en combinación con:

- Azacitidina 75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea, una vez al día, los Días 1-7 de cada ciclo de 28 días; O
- Decitabina 20 mg/m² por vía intravenosa, una vez al día, los Días 1-5 de cada ciclo de 28 días; O
- Citarabina 20 mg/m² por vía subcutánea, una vez al día, los Días 1-10 de cada ciclo de 28 días.

Tabla 2. Cronograma de administración de dosis para la fase de aumento escalonado de 3 o 4 días en pacientes con AML

	VENCLEXTA Dosis por vía oral, una vez al día	
Día 1	100 mg	
Día 2	200 mg	
Día 3	400 mg	
Días 4 y en adelante	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 citarabina en dosis bajas

Continúe con la administración de VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina o citarabina en dosis bajas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Consulte *Estudios clínicos (14.2)* y la información de prescripción de azacitidina, decitabina o citarabina para obtener información adicional sobre la administración de la dosis.

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

Los pacientes tratados con VENCLEXTA pueden desarrollar síndrome de lisis tumoral (TLS). Consulte la sección correspondiente a continuación para obtener detalles específicos sobre el manejo. Evalúe los factores específicos del paciente para el nivel de riesgo de TLS y proporcione hidratación profiláctica y antihiperuricémicos a los pacientes antes de la primera dosis de VENCLEXTA para reducir el riesgo de TLS.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

VENCLEXTA 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 pronto como entre 6 y 8 horas después de la primera dosis de VENCLEXTA y en cada aumento de dosis. El TLS también puede producirse tras la reanudación de VENCLEXTA después de una interrupción de la dosificación. Véase la Tabla 4 y la Tabla 5 para las modificaciones de la dosis de VENCLEXTA después de la interrupción.

El riesgo de TLS es algo continuo basado en varios factores, especialmente una función renal reducida (aclaramiento de creatinina [CLcr] <80 ml/min) y la carga tumoral: la esplenomegalia también puede aumentar el riesgo de TLS.

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 3 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. Considere todas las comorbilidades del paciente antes de la determinación final de la profilaxis y el cronograma de monitoreo. Reevalúe el riesgo de TLS al reiniciar VENCLEXTA después de una interrupción de la dosis que durará más de 1 semana durante la fase de aumento gradual de la dosis o más de 2 semanas después de finalizar el aumento escalonado de la dosis. Instaura profilaxis y monitoreo según sea necesario.

Tabla 3. Profilaxis recomendada de TLS sobre la base de la carga tumoral en pacientes con CLL/SLL

Carga tumoral	Profilaxis		Monitoreo de química sanguínea ^{c,d}
	Hidratación ^a	Antihiperuricémicos ^b	Entorno y frecuencia de las evaluaciones
Baja	Todo LN <5 cm Y ALC <25 x 10 ⁹ /l	Oral (1.5 a 2 l)	Alopurinol Paciente ambulatorio • Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: Antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas • Para dosis posteriores de aumento escalonado: Antes de la dosis
Mediana	Cualquier LN 5 a <10 cm O ALC ≥25 x 10 ⁹ /l	Oral (1.5 a 2 l) y considere dosis intravenosas adicionales	Alopurinol Paciente ambulatorio • Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: Antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas • Para dosis posteriores de aumento escalonado: Antes de la dosis • Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: Considere la hospitalización para pacientes con CLcr <80 ml/min; consulte a continuación el monitoreo en el hospital
Alta	Cualquier LN ≥10 cm O ALC ≥25 x 10 ⁹ /l Y cualquier LN ≥5 cm	Oral (1.5 a 2 l) e intravenosa (150 a 200 ml/hr según sea tolerada)	Alopurinol; considere usar rasburicase si el ácido úrico inicial es elevado En el hospital • Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: Antes de la dosis, 4, 8, 12 y 24 horas Paciente ambulatorio • Para dosis posteriores de aumento escalonado: Antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas

ALC = recuento absoluto de linfocitos (absolute lymphocyte count); CLcr = depuración de creatinina (creatinine clearance); LN = ganglio linfático (lymph node).

^aAdministre hidratación intravenosa en el caso de cualquier paciente que no pueda tolerar la hidratación oral.

^bInicie la administración de un inhibidor de la xantina oxidasa o alopurinol 2 a 3 días antes del inicio de VENCLEXTA.

^cEvalúe las químicas sanguíneas (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina); revise estos datos en tiempo real.

^dEn el caso de los pacientes con riesgo de TLS, monitoree las químicas sanguíneas a las 6 a 8 horas y a las 24 horas en cada dosis con aumento escalonado posterior.

Leucemia mieloide aguda

- Todos los pacientes deben tener un recuento de glóbulos blancos inferior a $25 \times 10^9/l$ antes del inicio de VENCLEXTA. Es posible que se requiera de citorreducción antes del tratamiento.
- Antes de la primera dosis de VENCLEXTA, proporcione a todos los pacientes medidas profilácticas que incluyan hidratación adecuada y agentes antihiperuricémicos y continúe durante la fase de aumento escalonado.
- Evalúe la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corrija las anomalías preexistentes antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA.
- Monitoree la química sanguínea para detectar TLS antes de la dosis, entre 6 y 8 horas después de cada dosis nueva durante el aumento escalonado, y 24 horas después de alcanzar la dosis final.
- Para los pacientes con factores de riesgo para TLS (p. ej., blastocitos circulantes, alta carga de afectación de la médula ósea con leucemia, niveles elevados de lactato deshidrogenasa [LDH] antes del tratamiento o reducción de la función renal), se deben considerar medidas adicionales, lo que incluye mayor monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis inicial de VENCLEXTA.

2.5 Modificaciones de la dosificación por reacciones adversas

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

Las modificaciones recomendadas de la dosificación para VENCLEXTA por reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 4 y las reducciones recomendadas de la dosis para VENCLEXTA por reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 5.

Para los pacientes que tuvieron una interrupción de la administración de dosis mayor que 1 semana durante la fase de aumento escalonado o mayor que 2 semanas después de completar el 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 la dosis) [consulte *Dosificación y administración (2.2, 2.4)*].

Tabla 4. Modificaciones recomendadas de la dosificación de VENCLEXTA por reacciones adversas^a en CLL/SLL

Reacción adversa	Incidencia	Modificación de la dosificación
Síndrome de lisis tumoral		
Cambios en la química sanguínea o síntomas indicativos de TLS [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.1)</i>]	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 5).
		En caso de eventos de TLS clínicos ^b , reanude con una dosis reducida después de la resolución (consulte la Tabla 5).
Reacciones adversas no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4 [consulte <i>Reacciones adversas (6.1)</i>]	1 ^a incidencia	Interrumpa VENCLEXTA. Una vez resuelto a grado 1 o al nivel inicial, reanude VENCLEXTA a la misma dosis.
	2 ^a incidencia y siguientes	Interrumpa VENCLEXTA. Siga las pautas de reducción de dosis de la Tabla 5 cuando se reanude el tratamiento con VENCLEXTA después de la resolución. Se puede realizar una reducción de dosis más grande a criterio del médico.
Reacciones adversas hematológicas		
Neutropenia de grado 3 con infección o fiebre; o toxicidades hematológicas de grado 4 (excepto linfopenia) [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>]	1 ^a incidencia	Interrumpa VENCLEXTA. Una vez resuelto a grado 1 o al nivel inicial, reanude VENCLEXTA a la misma dosis.
	2 ^a incidencia y siguientes	Interrumpa VENCLEXTA. Siga las pautas de reducción de dosis de la Tabla 5 cuando se reanude el tratamiento con VENCLEXTA después de la resolución. Se puede realizar una reducción de dosis más grande a criterio del médico.

Reacción adversa	Incidencia	Modificación de la dosificación
Considere la posibilidad de discontinuar la administración de VENCLEXTA en el caso de los pacientes que requieran reducciones de la dosis a menos de 100 mg durante más de 2 semanas.		
^a Las reacciones adversas se clasificaron usando los Criterios de terminología común para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), versión 4.0, del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI).		
^b El TLS clínico se definió 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 5. Reducción recomendada de la dosis por las reacciones adversas de VENCLEXTA en CLL/SLL

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

^bSi una interrupción de la dosis dura más de 1 semana durante la fase de aumento escalonado de la dosis o más de 2 semanas después de finalizar el aumento escalonado de la dosis, vuelva a evaluar el riesgo de TLS y determine si es necesario reiniciar una dosificación reducida [consulte *Dosificación y administración (2.2, 2.4)*].

Leucemia mieloide aguda

Monitoree los recuentos sanguíneos con frecuencia hasta la resolución de las citopenias. La modificación de la dosis y las interrupciones para citopenias dependen del estado de remisión. Las modificaciones de la dosis de VENCLEXTA por reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6. Modificaciones recomendadas de la dosificación de VENCLEXTA por reacciones adversas en LMA

Reacción adversa	Incidencia	Modificación de la dosificación
Reacciones adversas hematológicas		
Neutropenia de grado 4 con o sin fiebre o infección; o trombocitopenia de grado 4 [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>]	Incidencia antes de alcanzar la remisión ^a	En la mayoría de los casos, no interrumpa VENCLEXTA en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis bajas debido a citopenias antes de alcanzar la remisión.
	Primera incidencia después de alcanzar la remisión y con duración de al menos 7 días	Retrase el ciclo posterior de VENCLEXTA en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis bajas, y monitoree los recuentos sanguíneos. Una vez resuelto a grado 1 o 2, reanude VENCLEXTA a la misma dosis en combinación con azacitidina o decitabina en dosis bajas.
	Incidenias posteriores en ciclos después de alcanzar la remisión y con duración de 7 días o más	Retrase el ciclo posterior de VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina o citarabina en dosis bajas, y monitoree los recuentos sanguíneos. Una vez resuelto a grado 1 o 2, reanude VENCLEXTA a la misma dosis en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis bajas y reduzca la duración de VENCLEXTA en 7 días durante cada uno de los ciclos posteriores, como 21 días en lugar de 28 días.
Reacciones adversas no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4 [consulte <i>Reacciones adversas (6.1)</i>]	Cualquiera incidencia	Interrumpa VENCLEXTA si no se ha resuelto con atención de apoyo. Una vez resuelto a grado 1 o al nivel inicial, reanude VENCLEXTA a la misma dosis.

^aSe recomienda la evaluación de la médula ósea.

2.6 Modificaciones de la dosificación para interacciones farmacológicas

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A e inhibidores de la gp-P

En la Tabla 7, se describe la contraindicación de VENCLEXTA o la modificación de la dosificación según el uso concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A o un inhibidor de la gp-P [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*] en el inicio, durante o después de la fase de aumento escalonado.

Reanude la dosificación de VENCLEXTA que se usó antes del uso concomitante de un inhibidor potente o moderado del CYP3A o de un inhibidor de la gp-P 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

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

Fármaco administrado en forma conjunta	Inicio y fase de aumento escalonado		Dosis diaria estable (después de la fase de aumento escalonado) ^a
	CLL/SLL	Contraindicado	
Posaconazol	CLL/SLL	Contraindicado	Reduzca la dosis de VENCLEXTA a 70 mg.
	AML	Día 1: 10 mg Día 2: 20 mg Día 3: 50 mg Día 4: 70 mg	
Otro inhibidor potente del CYP3A	CLL/SLL	Contraindicado	Reduzca la dosis de VENCLEXTA a 100 mg.
	AML	Día 1: 10 mg Día 2: 20 mg Día 3: 50 mg Día 4: 100 mg	
Inhibidor moderado del CYP3A	Reduzca la dosis de VENCLEXTA en al menos un 50 %.		
Inhibidor de la gp-P	Reduzca la dosis de VENCLEXTA en al menos un 50 %.		

^aEn pacientes con CLL/SLL, considere la posibilidad de usar medicamentos alternativos o reduzca la dosis de VENCLEXTA como se describe en la Tabla 7.

2.7 Modificaciones de la dosificación para pacientes con deterioro hepático grave

Reduzca la dosis de VENCLEXTA una vez al día en un 50 % para los pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C); monitoree a estos pacientes más atentamente para detectar reacciones adversas [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

2.8 Administración

Indique a los pacientes lo siguiente:

- Tome VENCLEXTA con una comida y agua.
- Tome VENCLEXTA aproximadamente a la misma hora cada día.
- Trague los comprimidos de VENCLEXTA enteros. No mastique, triture ni rompa los comprimidos antes de tragarlos.

Si el paciente omite una dosis de VENCLEXTA dentro de las 8 horas del horario en que lo toma habitualmente, indíquelo que 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, indique al paciente que no tome la dosis omitida y reanude el cronograma habitual de administración de dosis al día siguiente.

Si el paciente vomita después de la administración, indique al paciente que no tome una dosis adicional ese día y tome la siguiente dosis prescrita a la hora habitual.

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Tabla 8. Descripción y concentración de los comprimidos de VENCLEXTA

Concentración de la tableta	Descripción del comprimido
10 mg	Comprimido redondo, con forma biconvexa, de color amarillo claro, recubierto con película, con el grabado "V" en un lado y "10" en el otro lado
50 mg	Comprimido oblongo, con forma biconvexa, de color beige, recubierto con película, con el grabado "V" en un lado y "50" en el otro lado
100 mg	Comprimido oblongo, con forma biconvexa, de color amarillo claro, recubierto 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 en pacientes con CLL/SLL debido a la posibilidad de riesgo aumentado de síndrome de lisis tumoral [consulte *Dosificación y administración (2.6)* 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 de diálisis, se ha producido en pacientes tratados con VENCLEXTA [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

VENCLEXTA puede provocar una rápida reducción del tumor y, por tanto, supone un riesgo de TLS al inicio y durante la fase de aumento escalonado de la dosis en todos los pacientes, y durante el reinicio tras la interrupción de la dosis en pacientes con CLL/SLL. Los cambios en la química sanguínea que concuerdan con el TLS y requieren atención a la brevedad pueden presentarse tan pronto como entre 6 y 8 horas después

de la primera dosis de VENCLEXTA y en cada aumento de dosis. Se ha notificado TLS, incluidos casos mortales, después de una única dosis de 20 mg de VENCLEXTA.

En pacientes con CLL/SLL que siguieron el aumento escalonado de la dosis actual (5 semanas) y las medidas de profilaxis y monitoreo de TLS, la tasa de TLS fue del 2 % en los ensayos de monoterapia con VENCLEXTA sobre CLL/SLL. La tasa de TLS permaneció constante con VENCLEXTA en combinación con obinutuzumab o rituximab. Con un aumento escalonado de la dosis de 2 a 3 semanas y una dosis inicial más alta en pacientes con CLL/SLL, la tasa de TLS fue del 13 % e incluyó muertes e insuficiencia renal [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

En los pacientes con AML que siguieron el cronograma de dosificación de aumento escalonado de los 3 días y las medidas de profilaxis y monitoreo de TLS, la tasa de TLS fue del 1.1 % en los pacientes que recibieron VENCLEXTA en combinación con azacitidina (VIALE-A). En los pacientes con AML que siguieron un cronograma de administración de la dosis de aumento escalonado de 4 días y las medidas de profilaxis y monitoreo de TLS, la tasa de TLS fue del 5.6 % e incluyó muertes e insuficiencia renal en los pacientes que recibieron VENCLEXTA en combinación con citarabina en dosis bajas (VIALE-C) [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

El riesgo de TLS es algo continuo basado en varios factores, especialmente la reducción de la función renal, la carga tumoral y el tipo de neoplasia maligna. La esplenomegalia también puede aumentar el riesgo de TLS en pacientes con CLL/SLL. Evalúe a todos los pacientes 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. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) a medida que el riesgo general aumente. Interrumpa la administración si es necesario; al reiniciar VENCLEXTA, siga las guías de modificación de la dosis [consulte *Dosificación y administración (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)* y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

El uso concomitante de VENCLEXTA con inhibidores de la gp-P o inhibidores potentes o moderados del CYP3A aumenta la exposición al venetoclax y puede aumentar el riesgo de TLS al inicio y durante la fase de aumento escalonado de VENCLEXTA. Para los pacientes con CLL/SLL, la administración conjunta de VENCLEXTA con inhibidores potentes del CYP3A al inicio y durante la fase de aumento escalonado de la dosis de 5 semanas está contraindicada [consulte *Contraindicaciones (4)*]. Para los pacientes con AML, reduzca la dosis de VENCLEXTA cuando se administre en forma conjunta con inhibidores potentes del CYP3A al inicio y durante la fase de aumento escalonado de la dosis de 3 o 4 días. Para pacientes con CLL/SLL o AML, reduzca la dosis de VENCLEXTA cuando se administre en forma conjunta con inhibidores moderados de CYP3A4 o inhibidores de la gp-P [consulte *Dosificación y administración (2.6)* e *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

5.2 Neutropenia

En pacientes con CLL, se desarrolló neutropenia de grado 3 o 4 entre el 63 % y el 64 % de los pacientes, y neutropenia de grado 4 entre el 31 % y el 33 % de los pacientes cuando se trataron con VENCLEXTA en los estudios de combinación y monoterapia. Entre el 4 % y el 6 % de los pacientes sufrió neutropenia febril [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

En pacientes con AML, los recuentos de neutrófilos iniciales empeoraron entre el 95 % y el 100 % de los pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis bajas. La neutropenia puede reaparecer con los ciclos posteriores.

Monitoree los recuentos sanguíneos completos durante todo el periodo de tratamiento. Para interrupción y reanudación de la dosis de VENCLEXTA para neutropenia grave, consulte la Tabla 4 para la CLL y la Tabla 6 para AML [consulte *Dosificación y administración (2.5)*]. Considere medidas de apoyo, incluidos antimicrobianos y factores de crecimiento (p. ej., G-CSF).

5.3 Infecciones

Se produjeron infecciones mortales y graves, como neumonía y septicemia, en pacientes tratados con VENCLEXTA [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección, y trate a la brevedad. Suspnda VENCLEXTA en caso de una infección de grado 3 y 4, hasta su resolución. Para reanudaciones de la dosis, consulte la Tabla 4 para la CLL y la Tabla 6 para AML [consulte *Dosificación y administración (2.5)*].

5.4 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. Informe a los pacientes que las vacunas pueden ser menos eficaces.

5.5 Toxicidad embriofetal

Según los hallazgos en animales y sus mecanismos de acción, 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 una dosis de 400 mg diarios provocó la pérdida postimplante y la disminución del peso fetal.

Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Indique a las mujeres con potencial reproductivo que usen 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, 8.3)*].

5.6 Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando se agrega VENCLEXTA a bortezomib y dexametasona

En un ensayo aleatorizado (BELLINI; NCT02755597) realizado en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario, la adición de VENCLEXTA a bortezomib más dexametasona, un uso para el cual VENCLEXTA no está indicado, provocó un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con VENCLEXTA en combinación con bortezomib más dexametasona fuera de ensayos clínicos controlados.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro lugar del etiquetado:

- Síndrome de lisis tumoral [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Neutropenia [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Infecciones [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]

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.

En CLL/SLL, la población de seguridad refleja la exposición a VENCLEXTA como monoterapia en pacientes en M13-982, M14-032 y M12-175 y en combinación con obinutuzumab o rituximab en pacientes de CLL14 y MURANO. En esta población de seguridad de CLL/SLL, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) para VENCLEXTA fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, diarrea, náuseas, infección de las vías respiratorias superiores, tos, dolor musculoesquelético, fatiga y edema.

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

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

VENCLEXTA en combinación con obinutuzumab

Se evaluó en CLL14 la seguridad de VENCLEXTA en combinación con obinutuzumab (VEN+G) (N=212) frente a obinutuzumab en combinación con clorambucilo (GClb) (N=214) en un ensayo aleatorizado, abierto, controlado activamente en pacientes con CLL sin tratamiento previo [*consulte Estudios clínicos (14.1)*]. Los pacientes aleatorizados al grupo VEN+G recibieron tratamiento con VENCLEXTA en combinación con obinutuzumab durante seis ciclos, luego con VENCLEXTA como monoterapia durante seis ciclos más. Los pacientes iniciaron la primera dosis del aumento escalonado de 5 semanas de VENCLEXTA 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. Para el ensayo, se requería un puntaje total >6 en la Escala de valoración acumulativa de enfermedades (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) o CLCR <70 ml/min, transaminasas hepáticas y bilirrubina total ≤ 2 veces el límite superior de lo normal; y se excluyó a los pacientes con algún puntaje de deterioro en órganos/sistemas individuales de 4 en CIRS, excepto en el sistema de órganos de ojos, oídos, nariz y garganta. La mediana de la duración de la exposición a VENCLEXTA fue de 10.5 meses (intervalo: de 0 a 13.5 meses) y la mediana del número de ciclos de obinutuzumab fue de 6 en el grupo de VEN+G.

Se informaron reacciones adversas graves en el 49 % de los pacientes en el grupo VEN+G, con mayor frecuencia causadas por neutropenia febril y neumonía (5 % cada una). Las reacciones adversas mortales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y aparecieron dentro de los 28 días del último tratamiento del estudio, se informaron en el 2 % (4/212) de los pacientes, con mayor frecuencia causadas por infecciones.

En el grupo VEN+G, las reacciones adversas condujeron a la discontinuación 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 %.

La Tabla 9 presenta reacciones adversas identificadas en CLL14.

Tabla 9. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes tratados con VEN+G en CLL14.

Reacción adversa	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
Estreñimiento	13	0	9	0
Vómitos	10	1	8	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^a	21	2	23	1
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	17	1	17	1

^aIncluye términos múltiples de reacción adversa.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes (todos los grados) informadas en $<10\%$ de los pacientes tratados con VEN+G se presentan a continuación:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: neutropenia febril (6 %)

Infecciones e infestaciones (todos incluyen términos múltiples de reacción adversa): neumonía (9 %), infección de las vías urinarias (6 %), septicemia (4 %)

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

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

La Tabla 10 presenta anomalías de laboratorio en CLL14.

Tabla 10. Anormalidades de laboratorio de importancia clínica nuevas o que empeoraron en ($\geq 10\%$) los pacientes tratados con VEN+G en CLL14

Anormalidades de laboratorio ^a	VENCLEXTA + Obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + Clorambucilo (N = 214)	
	Todos los grados (%)	Grado 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 creatinina en sangre	80	6	74	2
Hipocalcemia	67	9	58	4
Hiperpotasemia	41	4	35	3
Hiperuricemia	38	38	38	38

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

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) frente a bendamustina en combinación con rituximab (B+R) (N = 188) se evaluó en MURANO [*consulte Estudios clínicos (14.1)*]. Los pacientes aleatorizados a VEN+R completaron el cronograma de aumento escalonado (5 semanas) y recibieron VENCLEXTA 400 mg una vez al día en combinación con rituximab durante 6 ciclos, seguido de monoterapia de VENCLEXTA durante un total de 24 meses después del aumento escalonado. En el momento del análisis, la mediana de la duración de la exposición a VENCLEXTA fue de 22 meses y la mediana del número de ciclos de rituximab fue de 6 en el grupo de VEN+R.

Se informaron reacciones adversas graves en el 46 % de los pacientes en el grupo VEN+R; la más frecuente ($\geq 5\%$) fue neumonía (9 %). 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.

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 %. La neutropenia y la trombocitopenia condujeron a la discontinuación de VENCLEXTA en el 3 % de los pacientes. La neutropenia provocó la interrupción de la dosis de VENCLEXTA en el 46 % de los pacientes.

La Tabla 11 presenta reacciones adversas identificadas en MURANO.

Tabla 11. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes tratados con VEN+R en MURANO

Reacción adversa	VENCLEXTA + Rituximab (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
Anemia ^a	16	11	23	14
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40	3	17	1
Náuseas	21	1	34	1
Estreñimiento	14	<1	21	0
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

Reacción adversa	VENCLEXTA + Rituximab (N = 194)		Bendamustina + Rituximab (N = 188)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Neumonía ^a	10	7	14	10
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^a	22	2	26	<1

^aIncluye términos múltiples de reacción adversa.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes (todos los grados) informadas en <10 % de los pacientes tratados con VEN+R se presentan a continuación:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: neutropenia febril (4 %)

Trastornos gastrointestinales: vómitos (8%)

Infecciones e infestaciones: septicemia (<1 %)

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

Durante el tratamiento con VENCLEXTA como monoterapia después de la finalización del tratamiento combinado de VEN+R, las reacciones adversas que ocurrieron en ≥10 % de los pacientes fueron infección de las vías respiratorias superiores (21 %), diarrea (19 %), neutropenia (16 %) e infecciones de las vías respiratorias inferiores (11 %). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 que ocurrieron en ≥2 % de los pacientes fueron neutropenia (12 %) y anemia (3 %).

La Tabla 12 presenta anomalidades de laboratorio identificadas en MURANO.

Tabla 12. Anomalidades de laboratorio de importancia clínica nuevas o que empeoraron (≥10 %) en los pacientes tratados con VEN+G en MURANO

Anomalidades 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
Anemia	50	12	63	15
Trombocitopenia	49	15	60	20
Química				
Aumento de creatinina en sangre	77	<1	78 %	1
Hipocalcemia	62	5	51	2
Hiperuricemia	36	36	33	33
Hiperpotasemia	24	3	19	2

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

Las anomalidades de laboratorio de grado 4 que se produjeron en ≥2 % de los pacientes tratados con VEN+R incluyeron 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 datos agrupados de tres ensayos de un solo grupo (M13-982, M14-032 y M12-175). Los pacientes recibieron VENCLEXTA 400 mg por vía oral una vez al día después de completar la fase de aumento escalonado de la dosis (N = 352). La mediana de la duración del tratamiento con VENCLEXTA al momento del análisis de los datos era de 14.5 meses (intervalo: 0 a 50 meses). El cincuenta y dos por ciento de los pacientes recibieron VENCLEXTA durante más de 60 semanas.

En el conjunto de datos agrupados, la mediana de la 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 anteriores fue 3 (intervalo: 0 a 15).

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 mortales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y dentro de los 30 días del tratamiento con venetoclax se informaron en el 2 % de los pacientes en los estudios de monoterapia con VENCLEXTA; en la mayoría de los casos se produjeron a causa de choque séptico (2 pacientes).

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 %).

La Tabla 13 presenta reacciones adversas identificadas en estos ensayos.

Tabla 13. Reacciones adversas informadas en ≥10 % (todos los grados) o ≥5 % (grado ≥3) de pacientes con CLL/SLL tratados previamente que recibieron monoterapia con VENCLEXTA

Reacción adversa	VENCLEXTA (N = 352)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
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
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 generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ^a	32	4
Edema ^a	22	2
Pírexia	18	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ^a	29	2
Artralgia	12	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos ^a	22	0
Disnea ^a	13	1
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	18	<1
Mareos ^a	14	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sarpullido ^a	18	<1

Reacciones adversas clasificadas usando los Criterios de terminología común para eventos adversos del NCI, versión 4.0.

^aIncluye términos de múltiples reacciones adversas.

La Tabla 14 presenta las anomalidades de laboratorio informadas durante el tratamiento que fueron nuevas o que empeoraron desde el inicio. Las anomalidades de laboratorio más frecuentes (>5 %) de grado 4 observadas con la monoterapia con VENCLEXTA fueron anomalidades de laboratorio hematológicas, incluidas neutropenia (33 %), leucopenia (11 %), trombocitopenia (15 %) y linfopenia (9 %).

Tabla 14. Anomalidades de laboratorio nuevas o que empeoraron en el ≥40 % (todos los grados) o ≥10 % (grado 3 o 4) de los pacientes con CLL/SLL previamente tratada que recibieron monoterapia de VENCLEXTA

Anomalidades de laboratorio	VENCLEXTA (N = 352)	
	Todos los grados ^a (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología		
Leucopenia	89	42
Neutropenia	87	63
Linfopenia	74	40
Anemia	71	26
Trombocitopenia	64	31
Química		
Hipocalcemia	87	12
Hiper glucemia	67	7
Hiperpotasemia	59	5
Aumentos de AST	53	3

Anormalidades de laboratorio	VENCLEXTA (N = 352)	
	Todos los grados ^a (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hipoalbuminemia	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 en CLL/SLL

Síndrome de lisis tumoral

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

CLL14

La incidencia de TLS fue de 1 % (3/212) en los pacientes tratados con VEN+G [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]. Los tres eventos de TLS se resolvieron y no condujeron al retiro del ensayo. La administración de obinutuzumab se demoró en dos casos en respuesta a los eventos de TLS.

MURANO

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 2.2 y 2.4 [consulte *Dosificación y administración* (2.2, 2.4)]. Todos los eventos de TLS se produjeron durante el periodo de aumento escalonado de la dosis de VENCLEXTA y se resolvieron en un plazo de dos días. Los seis pacientes completaron el periodo de aumento escalonado de la dosis y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de VENCLEXTA. No se observó TLS clínico en pacientes que siguieron el cronograma actual de aumento escalonado de la dosis de 5 semanas y las medidas de profilaxis y monitoreo de TLS [consulte *Dosificación y administración* (2.2, 2.4)]. Las tasas de anomalías de laboratorio relevantes para TLS en los pacientes tratados con VEN+R se presentan en la Tabla 12.

Estudios 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* (2.2, 2.4)]. Todos los eventos cumplieron con los criterios de TLS de laboratorio (anormalidades 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 recuento absoluto de linfocitos (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 CLcr ≥ 50 ml/min. Las anomalías de laboratorio relevantes para TLS fueron hiperpotasemia (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, los cuales tenían una fase de aumento escalonado más corta (de 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, las medidas de profilaxis y monitoreo de TLS [consulte *Dosificación y administración* (2.2, 2.4)].

Leucemia 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 VIALE-A, un ensayo aleatorizado doble ciego, en pacientes con AML recién diagnosticada [consulte *Estudios clínicos* (14.2)]. Al inicio, los pacientes tenían ≥ 75 años o más, o presentaban comorbilidades que impidieron el uso de quimioterapia de inducción intensiva sobre la base de al menos uno de los siguientes criterios: estado general inicial según el ECOG de 2 a 3, comorbilidad cardíaca o pulmonar grave, deterioro hepático moderado, CLcr <45 ml/min u otra comorbilidad. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir VENCLEXTA 400 mg por vía oral, una vez al día, después de finalizar la fase de aumento escalonado de la dosis en combinación con azacitidina (75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea los Días 1-7 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 7.6 meses (intervalo: 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 %) la neutropenia febril (30 %), neumonía (22 %), septicemia (excepto micótica; 19 %) y hemorragia (6 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 23 % de los pacientes que recibieron VEN+AZA, siendo las más frecuentes (≥ 2 %) la neumonía (4 %), septicemia (excepto micótica; 3 %) y hemorragia (2 %).

Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de VENCLEXTA en el 24 % de los pacientes, a la reducción de la dosis en el 2 % y a la interrupción de la dosis en el 72 %. Las reacciones adversas que condujeron

a la discontinuación de VENCLEXTA en ≥ 2 % de los pacientes fueron septicemia (excepto la micótica; 3 %) y neumonía (2 %). La reacción adversa más frecuente que condujo a la reducción de la dosis fue la neumonía (0.7 %). Las reacciones adversas que requirieron una interrupción de la dosis en ≥ 5 % de los pacientes fueron neutropenia febril (20 %), neutropenia (20 %), neumonía (14 %), septicemia (excepto micótica; 11 %) y trombocitopenia (10 %). Entre los pacientes que lograron eliminar la leucemia de la médula ósea, el 53 % se sometió a interrupciones de la dosis por recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <500 /microlitro.

La Tabla 15 presenta reacciones adversas identificadas en VIALE-A.

Tabla 15. Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con AML que recibieron VEN+AZA con una diferencia entre grupos de ≥ 5 % para todos los grados o ≥ 2 % para las reacciones de grado 3 o 4 en comparación con PBO+AZA en VIALE-A

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 sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia febril	42	42	19	19
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
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 del tejido subcutáneo				
Erupción ^k	25	1	15	0
Infecciones e infestaciones				
Septicemia ^l (excepto micótica)	22	22	16	14
Infección de las vías urinarias ^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

Reacción adversa	VENCLEXTA + Azacitidina (N = 283)		Placebo + azacitidina (N = 144)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
^a Incluye diarrea y colitis.				
^b Incluye vómitos y hematemesis.				
^c Incluye estomatitis, úlceras en la boca, inflamación de la mucosa, queilitis, úlcera aftosa, glositis y úlceras en la lengua.				
^d Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, molestias abdominales y dolor abdominal inferior.				
^e Incluye artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, mialgia, dolor cervical, dolor torácico no cardíaco, artritis, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor raquídeo y molestias musculoesqueléticas.				
^f Incluye fatiga y astenia.				
^g Incluye edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral, edema facial, edema del pene, edema periorbitario e hinchazón.				
^h Incluye epistaxis, hematuria, hemorragia conjuntival, hemoptisis, hemorragia hemorroidal, hemorragia gingival, hemorragia bucal, hemorragia intracranial, hemorragia vaginal, hemorragia cerebral, hemorragia gastrointestinal, hemorragia muscular, hemorragia cutánea, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia anal, hemorragia ocular, gastritis hemorrágica, hemorragia, hemorragia de las vías urinarias, diátesis hemorrágica, accidente cerebrovascular hemorrágico, vasculitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia en la mucosa, hemorragia peniana, hemorragia posterior al procedimiento, hemorragia rectal, hemorragia retiniana, hemorragia de choque, hemorragia de tejidos blandos, hemorragia subdural, hemorragia de la lengua, hemorragia uretral, en el sitio de la punción del vaso, hemorragia vítrea y hemorragia de la herida.				
ⁱ Incluye hipotensión e hipotensión ortostática.				
^j Incluye disminución del apetito e hipofagia.				
^k Incluye erupción, erupción maculopapular, erupción macular, erupción farmacológica, erupción papular, erupción pustulosa, eccema, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, dermatitis acneiforme, exantema morbiliforme, dermatitis, eccema asteásico, erupción exfoliativa y dermatitis perivascular.				
^l Incluye septicemia, bacteriemia por Escherichia, sepsis por Escherichia, choque séptico, bacteriemia, bacteriemia estafilocócica, bacteriemia por klebsiella, septicemia por estafilococos, bacteriemia por estreptococos, bacteriemia por enterococos, septicemia por klebsiella, bacteriemia por pseudomonas, septicemia por pseudomonas, urosepsis, septicemia bacteriana, septicemia por clostridio, septicemia por enterococos, septicemia neutropénica y septicemia estreptocócica.				
^m Incluye infección de las vías urinarias, infección urinaria por Escherichia, cistitis, infección enterocócica de las vías urinarias, infección bacteriana de las vías urinarias, pielonefritis aguda e infección de las vías urinarias por pseudomonas.				
ⁿ Incluye disnea, disnea de esfuerzo y disnea en reposo.				
^o Incluye mareos y vértigo.				

Otras reacciones adversas clínicamente importantes (todos los grados) en $\geq 10\%$ que no cumplieron los criterios para la Tabla 15 o $< 10\%$ se presentan a continuación:

Trastornos hepatobiliares: colecistitis/colelitiasis^a (4 %)

Infecciones e infestaciones: neumonía^b (33 %)

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

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza^c (11 %)

Investigaciones: pérdida 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 vírica, infección micótica de las vías respiratorias inferiores, neumonía hemofílica, neumonía neumocócica y neumonía por virus respiratorio sincitial.

^cIncluye dolor de cabeza y cefalea tensional.

Tabla 16 presenta anomalías de laboratorio identificadas en VIALE-A.

Tabla 16. Anormalidades de laboratorio nuevas o que empeoren ($\geq 10\%$) en pacientes con AML que recibieron VEN+AZA con una diferencia entre grupos de $\geq 5\%$ en todos los grados o $\geq 2\%$ en las reacciones de grado 3 o 4 en comparación con PBO+AZA en VIALE-A

Anormalidades 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 la hemoglobina	61	57	56	52

Anormalidades de laboratorio	VENCLEXTA + Azacitidina		Placebo + azacitidina	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Química				
Aumento de la bilirrubina	53	7	40	4
Disminución del calcio	51	6	39	9
Disminución del sodio	46	14	47	8
Incremento de la 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 grupo de PBO+AZA y de 125 a 283 en el grupo de VEN+AZA según la cantidad de pacientes con al menos un valor posterior al tratamiento.

VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina

La seguridad de VENCLEXTA en combinación con azacitidina (N = 67) o decitabina (N = 13) se evaluó en M14-358, un ensayo no aleatorizado de pacientes con AML de diagnóstico reciente. Al inicio, los pacientes tenían ≥ 75 años, o presentaban comorbilidades que impidieron el uso de quimioterapia de inducción intensiva en función de al menos uno de los siguientes criterios: estado general inicial según el ECOG de 2 a 3, comorbilidad cardíaca o pulmonar grave, deterioro hepático moderado, CLCr < 45 ml/min u otra comorbilidad. [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes recibieron VENCLEXTA 400 mg, por vía oral, una vez al día después de finalizar la fase de aumento escalonado de la dosis en combinación con azacitidina (75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea los Días 1-7 de cada ciclo de 28 días) o decitabina (20 mg/m² por vía intravenosa 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 6.5 meses (intervalo: 0.1 a 38.1 meses). La seguridad de VENCLEXTA en combinación con azacitidina en este ensayo es coherente con la de VIALE-A.

Decitabina

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

Se informaron reacciones adversas graves en el 85 % de los pacientes que recibieron VENCLEXTA con decitabina, las más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron septicemia (excepto micótica; 46 %); neutropenia febril (38 %) y neumonía (31 %). Se produjo una (8 %) reacción adversa mortal de bacteriemia dentro de los 30 días del inicio del tratamiento.

Se produjeron discontinuaciones permanentes de VENCLEXTA causadas por reacciones adversas en el 38 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación permanente ($\geq 5\%$ fue neumonía (8 %).

Se produjeron reducciones de dosificación de VENCLEXTA causadas por reacciones adversas en el 15 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a la reducción de la dosis ($\geq 5\%$) fue neutropenia (15 %).

Se produjeron interrupciones de dosificación de VENCLEXTA causadas por reacciones adversas 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 frecuentes ($\geq 30\%$) fueron neutropenia febril (69 %), fatiga (62 %), estreñimiento (62 %), dolor musculoesquelético (54 %), mareos (54 %), náuseas (54 %), dolor abdominal (46 %), diarrea (46 %), neumonía (46 %), septicemia (excepto micótica; 46 %), tos (38 %), pirexia (31 %), hipotensión (31 %), dolor orofaríngeo (31 %), edema (31 %) y vómitos (31 %). Las anomalías de laboratorio más frecuentes ($\geq 30\%$) 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 bilirrubina (46 %), disminución de albúmina (38 %), aumento de fosfatasa alcalina (38 %), disminución de sodio (38 %), aumento de ALT (31 %), aumento de creatinina (31 %) y aumento de potasio (31 %).

VENCLEXTA en combinación con citarabina en dosis bajas

VIALE-C

La seguridad de VENCLEXTA en combinación con citarabina en dosis bajas (VEN+LDAC) (N = 142) frente a placebo con citarabina en dosis bajas (PBO+LDAC) (N = 68) se evaluó en VIALE-C, un ensayo aleatorizado doble ciego en pacientes con AML de diagnóstico reciente. Al inicio, los pacientes tenían ≥ 75 años, o presentaban comorbilidades que impidieron el uso de quimioterapia de inducción intensiva en función de al menos uno de los siguientes criterios: estado general inicial según el ECOG de 2 a 3, comorbilidad cardíaca o pulmonar grave, deterioro hepático moderado, CLCr < 45 ml/min u otra comorbilidad. [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir VENCLEXTA 600 mg por vía oral una vez al día tras finalizar una fase de aumento escalonado de 4 días en combinación con citarabina en dosis bajas (20 mg/m² por vía subcutánea, una vez al día, los Días 1-10 de cada ciclo de 28 días) o placebo en combinación con citarabina en dosis bajas. Entre los pacientes que recibieron VEN+LDAC, la mediana de la duración de la exposición a VENCLEXTA fue de 3.9 meses (intervalo: < 0.1 a 17.1 meses).

Se informaron reacciones adversas graves en el 65 % de los pacientes que recibieron VEN+LDAC; las más frecuentes (≥ 10 %) neumonía (17 %), neutropenia febril (16 %) y septicemia (excepto micótica; 12 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 23 % de los pacientes que recibieron VEN+LDAC, siendo las más frecuentes (≥ 5 %) neumonía (6 %) y septicemia (excepto micótica; 7 %).

Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de VENCLEXTA en el 25 % de los pacientes, a la reducción de la dosis en el 9 % y a la interrupción de la dosis en el 63 %. La reacción adversa más frecuente (> 2 %) que provocó la discontinuación permanente de VENCLEXTA fue la neumonía (6 %). Reacciones adversas que requieren una reducción de la dosis en ≥ 1 % de los pacientes fueron neumonía (1 %) y trombocitopenia (1 %), y las reacciones adversas que requirieron una interrupción de la dosis en ≥ 5 % de los pacientes fueron neutropenia (20 %), trombocitopenia (15 %), neumonía (8 %), neutropenia febril (6 %) y septicemia (excepto micótica; 6 %). Entre los pacientes que lograron eliminar la leucemia de la médula ósea, el 32 % se sometió a interrupciones de la dosis ANC < 500 /microlitro.

La Tabla 17 presenta reacciones adversas identificadas en VIALE-C.

Tabla 17. Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con AML que recibieron VEN+LDAC con una diferencia entre grupos ≥ 5 % para todos los grados o ≥ 2 % para grado 3 o 4 en comparación con PBO+LDAC en VIALE-C.

Reacción adversa	VENCLEXTA + citarabina en dosis bajas (N = 142)		Placebo + citarabina en dosis bajas (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
Vómitos	25	<1	13	0
Dolor abdominal ^a	15	<1	9	3
Estomatitis ^b	15	1	6	0
Trastornos sanguíneos y del sistema 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 conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^f	23	3	18	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^g	22	2	21	0
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	11	0	6	0

^aIncluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, molestias abdominales y dolor abdominal inferior.

^bIncluye estomatitis, úlceras en la boca, úlcera aftosa, glositis, inflamación de la mucosa y úlceras en la lengua.

^cIncluye neumonía, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias bajas, neumonía fúngica, infección micótica de las vías respiratorias inferiores, neumonía por Pneumocystis jirovecii, neumonía por aspiración, neumonía por citomegalovirus y neumonía por pseudomonas.

^dIncluye epistaxis, hemorragia conjuntival, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hemorragia bucal, hemorragia gastrointestinal superior, hematuria, hemorragia retiniana, hemorragia en el lugar del catéter, hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, gastritis hemorrágica, hemorragia intracranial, hemorragia subcutánea, hemorragia labial, hemorragia en la mucosa, hemorragia faríngea, hemorragia posprocedimiento, hemorragia alveolar pulmonar, hemorragia pulmonar, hemorragia de la pulpa dentaria, hemorragia uterina y hemorragia en el lugar de acceso vascular.

^eIncluye hipotensión e hipotensión ortostática.

^fIncluye dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor cervical, dolor torácico no cardíaco, artritis, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético y dolor raquídeo.

^gIncluye fatiga y astenia.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes (todos los grados) en ≥ 10 % que no cumplieron los criterios para la Tabla 17 o < 10 % se presentan a continuación:

Trastornos hepatobiliares: colecistitis/colecistitis^a (1 %)

Infecciones e infestaciones: septicemia^b (excepto micótica; 15 %) infección de las vías urinarias^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 %)

Investigaciones: pérdida de peso (9 %).

^aIncluye colecistitis y colecistitis aguda.

^bIncluye septicemia, bacteriemia, choque séptico, septicemia neutropénica, bacteriemia estafilocócica, bacteriemia estreptocócica, septicemia bacteriana,

bacteriemia por Escherichia, bacteriemia por pseudomona y septicemia por estafilococos.

^cIncluye infección de las vías urinarias e infección urinaria por escherichia.

^dIncluye mareos y vértigo.

^eIncluye disnea y disnea de esfuerzo.

Tabla 18 describe las anomalías de laboratorio identificadas en VIALE-C.

Tabla 18. Anormalidades de laboratorio nuevas o que empeoren (≥ 10 %) en pacientes con AML que recibieron VEN+LDAC con diferencias entre grupos ≥ 5 % para todos los grados o ≥ 2 % para las reacciones de grado 3 o 4 en comparación con PBO+LDAC en VIALE-C

Anormalidades de laboratorio	VENCLEXTA + citarabina en dosis bajas		Placebo + citarabina en dosis bajas	
	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 la hemoglobina	63	57	57	54
Química				
Aumento de la bilirrubina	61	7	38	7
Reducción de albúmina	61	6	43	4
Disminución del potasio	56	16	42	14
Disminución del calcio	53	8	45	13
Aumento de glucosa	52	13	59	9
Aumentos de AST	36	6	37	1
Incremento de la 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 grupo de PBO+LDAC y de 65 a 142 en el grupo de VEN+LDAC según el número de pacientes con al menos un valor posterior al tratamiento.

M14-387

La seguridad de VENCLEXTA en combinación con citarabina en dosis bajas (N = 61) se evaluó en M14-387, un ensayo abierto no aleatorizado de pacientes con AML recién diagnosticada [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Al inicio, los pacientes tenían ≥ 75 años, o presentaban comorbilidades que impedirían el uso de quimioterapia de inducción intensiva en función de al menos uno de los siguientes criterios: estado general inicial según el ECOG de 2 a 3, comorbilidad cardíaca o pulmonar grave, deterioro hepático moderado, CLcr < 45 ml/min u otra comorbilidad. Los pacientes recibieron VENCLEXTA 600 mg por vía oral, una vez al día, después de finalizar la fase de aumento escalonado de la dosis en combinación con citarabina en dosis bajas (20 mg/m² por vía subcutánea los Días 1-10 de cada ciclo de 28 días). La seguridad de VENCLEXTA en combinación con citarabina en dosis bajas es coherente con la de VIALE-C.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre VENCLEXTA

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A e inhibidores de la gp-P

El uso concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A o un inhibidor de la gp-P aumenta los valores de C_{máx} y el área bajo la curva (AUC)_{0-1NF} de venetoclax [consulte Farmacología clínica (12.3)], lo que puede aumentar las toxicidades de VENCLEXTA, incluso el riesgo de TLS [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Está contraindicado el uso concomitante con un inhibidor potente del CYP3A al inicio y durante la fase de aumento escalonado en pacientes con CLL/SLL [consulte Contraindicaciones (4)].

En pacientes con CLL/SLL que reciben una dosificación diaria estable (después de la fase de aumento escalonado), considere la posibilidad de administrar medicamentos alternativos o de ajustar la dosificación de VENCLEXTA y monitorear con más frecuencia para detectar las reacciones adversas [consulte Dosificación y administración (2.5, 2.6)].

En pacientes con AML, ajuste la dosis de VENCLEXTA y monitorear con más frecuencia las reacciones adversas [consulte Dosificación y administración (2.5, 2.6)].

Reanude la dosis de VENCLEXTA que se usaba antes del uso concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A o de un inhibidor de la gp-P 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor [consulte Dosificación y administración (2.5, 2.6)].

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

Inductores potentes o moderados del CYP3A

El uso concomitante con un inductor potente del CYP3A disminuye los valores de C_{máx} y AUC_{0-1NF} de venetoclax [consulte Farmacología clínica (12.3)], lo que puede disminuir la eficacia de VENCLEXTA. Evite el uso concomitante de VENCLEXTA con inductores potentes del CYP3A o inductores moderados del CYP3A.

7.2 Efecto de VENCLEXTA sobre otros fármacos

Warfarina

El uso concomitante de VENCLEXTA aumenta los valores de C_{\max} y AUC_{0-12h} de warfarina [consulte *Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar el riesgo de sangrado. Monitoree con más frecuencia el índice internacional normalizado (internacional normalized ratio, INR) en pacientes que usen warfarina de manera concomitante con VENCLEXTA.

Sustratos de la gp-P

El uso concomitante de VENCLEXTA aumenta los valores de C_{\max} y AUC_{0-12h} de los sustratos de la gp-P [consulte *Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar las toxicidades de estos sustratos. Evite el uso concomitante de VENCLEXTA con un sustrato de la gp-P. Si el uso concomitante es inevitable, administre la dosis del sustrato de la gp-P al menos 6 horas antes de VENCLEXTA.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

Según los hallazgos en animales y los mecanismos de acción, [consulte *Farmacología clínica (12.1)*], VENCLEXTA puede provocar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada. No existen suficientes datos disponibles acerca del uso de VENCLEXTA en mujeres embarazadas como para informar un riesgo asociado con el fármaco. La administración de venetoclax a ratones preñados durante el periodo de organogénesis fue fetotóxico a exposiciones 1.2 veces superiores a la exposición humana a la dosis recomendada de 400 mg una vez al día según el AUC. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial 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. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente confirmados es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En estudios de desarrollo embriofetal, el venetoclax se administró a ratones hembra y conejas preñadas durante el periodo 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 a 150 mg/kg/día (exposiciones maternas aproximadamente 1.2 veces la exposición en seres humanos a la dosis recomendada de 400 mg una vez al día). No se observó ningún efecto teratogénico ni en el ratón ni en la coneja.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de VENCLEXTA en la leche humana ni en los efectos en el lactante ni en la producción de leche. Venetoclax estuvo presente en la leche cuando se administró a ratas lactantes (consulte *Datos*).

Debido al potencial de reacciones adversas graves en un lactante, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con VENCLEXTA y durante 1 semana después de la última dosis.

Datos

Datos en animales

Se administró venetoclax (dosis única; 150 mg/kg oral) a ratas lactantes, 8 a 10 días después del parto. La concentración de venetoclax en la leche fue 1.6 veces más baja que en el plasma. El fármaco original (venetoclax) representó la mayoría del material total relacionado con el fármaco en la leche, con niveles mínimos de tres metabolitos.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

VENCLEXTA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba para la detección del embarazo

Verificar el estado del embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar VENCLEXTA.

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.

Infertilidad

De acuerdo con los hallazgos en animales, VENCLEXTA puede comprometer la fertilidad masculina [consulte *Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

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

Datos de toxicidad en animales jóvenes

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

8.5 Uso geriátrico

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

De los 352 pacientes con CLL/SLL 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 clínicamente significativas en la seguridad y la efectividad entre los pacientes mayores y los más jóvenes en los estudios de combinación y monoterapia.

Leucemia mieloide aguda

De los 283 pacientes que recibieron VENCLEXTA con azacitidina en VIALE-A, el 96 % tenía ≥ 65 años y el 60 % tenía ≥ 75 años.

De los 13 pacientes que recibieron VENCLEXTA en combinación con decitabina en M14-358, el 100 % tenían ≥ 65 años de edad y el 62 % tenían ≥ 75 años de edad.

De los 142 pacientes que recibieron VENCLEXTA en combinación con citarabina en dosis bajas en VIALE-C, el 92 % tenían ≥ 65 años de edad y el 57 % tenían ≥ 75 años de edad.

Los estudios clínicos de VENCLEXTA en pacientes con AML no incluyeron suficientes cantidades de adultos jóvenes para determinar si los pacientes de 65 años de edad o mayores responden de forma distinta a los adultos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

Debido al aumento del riesgo de TLS, los pacientes con función renal reducida (CLcr < 80 ml/min, calculada mediante la fórmula Cockcroft-Gault) requieren de profilaxis y monitoreo más intensivos para reducir el riesgo de TLS al iniciar el tratamiento con VENCLEXTA [consulte *Dosificación y administración (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

No se recomiendan ajustes de la dosis para los pacientes con deterioro renal leve, moderado o grave (CLcr ≥ 15 ml/min) [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia hepática

No se recomiendan ajustes de la dosis para los pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A) o moderado (Child-Pugh B).

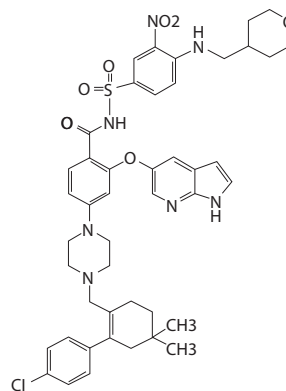
Reduzca la dosis de VENCLEXTA para los pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C); monitoree a estos pacientes con más frecuencia para detectar reacciones adversas [consulte *Dosificación y administración (2.5, 2.7)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico para VENCLEXTA. Para los pacientes que experimentan una sobredosis, monitoree cuidadosamente y proporcione tratamiento de apoyo adecuado; durante la fase de aumento escalonado, interrumpa VENCLEXTA y monitoree cuidadosamente en busca de signos y síntomas de TLS junto con otras toxicidades [consulte *Dosificación y administración (2.2, 2.3, 2.4, 2.5)*]. 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 de 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 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-pyrido[2,3-b]piridina-5-iloxi)benzamida) y tiene la siguiente estructura química:



Venetoclax tiene una solubilidad acuosa muy baja.

Los comprimidos de VENCLEXTA para el uso oral se suministran como comprimidos de color amarillo claro o beige, que contienen 10, 50 o 100 mg de venetoclax como ingrediente activo. Cada comprimido también contiene los siguientes principios inactivos: copovidona, dióxido de silicio coloidal, polisorbato 80, fumarato estearil de sodio y fosfato de calcio dibásico. Además, los comprimidos recubiertos de 10 mg y 100 mg contienen lo siguiente: óxido de hierro amarillo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio. Los comprimidos recubiertos 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 comprimido tiene un grabado con una "V" de un lado y "10", "50" o "100", correspondiente a la concentración del comprimido, 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 de CLL y AML donde media en la supervivencia de las células tumorales, y se ha asociado con una 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

Sobre la base de los análisis de respuesta a la exposición para eficacia, se observó una relación entre la exposición al fármaco y una mayor probabilidad de respuesta en los estudios clínicos en pacientes con CLL/SLL y en pacientes con AML. Sobre la base de los análisis de respuesta a la exposición para seguridad, se observó una relación entre la exposición al fármaco y una mayor probabilidad de algunos eventos de seguridad en los estudios clínicos en pacientes con AML. No se observó ninguna relación entre la exposición y la seguridad en los pacientes con CLL/SLL en dosis de hasta 1200 mg administradas como monoterapia y de hasta 600 mg administradas en combinación con rituximab.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de múltiples dosis de VENCLEXTA de hasta 1200 mg una vez al día (2 veces la dosificación recomendada máxima aprobada) en el intervalo QTc se evaluó en un ensayo abierto, de un solo grupo en 176 pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratadas previamente. VENCLEXTA no tuvo un efecto importante 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

La media (\pm desviación estándar) de $C_{\text{máx}}$ en equilibrio estacionario para venetoclax fue de 2.1 ± 1.1 mcg/ml y la del AUC_{0-24h} fue de 32.8 ± 16.9 mcg·h/ml tras la administración de 400 mg una vez al día con una comida con bajo contenido de grasa. El AUC en equilibrio estacionario de venetoclax aumentó proporcionalmente en la determinación de dosis de 150 a 800 mg (0.25 a 1.33 veces la dosificación recomendada máxima aprobada). La farmacocinética de venetoclax no cambia a lo largo del tiempo.

Absorción

La concentración plasmática máxima de venetoclax se alcanzó entre 5 y 8 horas después de múltiples administraciones orales en condiciones de ingesta de alimentos.

Efecto de los alimentos

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

Distribución

Venetoclax está altamente unido a la proteína plasmática humana con la fracción no unida en el plasma de <0.01 en un intervalo de concentración de 1 a 30 micromolares (0.87 a 26 mcg/ml). La relación de la media en sangre y plasma fue de 0.57. El volumen de distribución aparente ($V_{d,ss}/F$) de venetoclax fue de 256 a 321 l en los pacientes.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal de venetoclax fue aproximadamente de 26 horas.

Metabolismo

Venetoclax se metaboliza principalmente por el CYP3A in vitro. El principal metabolito identificado en plasma, M27, tiene una actividad inhibitoria contra BCL-2 que es al menos 58 veces más baja que el venetoclax in vitro y su AUC representó el 80 % del AUC del fármaco original.

Excreción

Después de la dosis oral única de 200 mg de [^{14}C]-venetoclax radiomarcado en sujetos sanos, se recuperó >99.9 % de la dosis en las heces (21 % sin alteraciones) y <0.1 % en la orina en un plazo de 9 días.

Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de venetoclax en función de la edad (19 a 93 años), el sexo, el peso, el deterioro renal de leve a moderado (Clcr 15 a 89 ml/min, calculada mediante Cockcroft-Gault) o el deterioro hepático de leve a moderado (bilirrubina total normal y aspartato transaminasa [AST] >límite superior de lo normal [upper limit of normal, ULN] o bilirrubina total de 1 a 3 veces el ULN). Se desconoce el efecto de la enfermedad renal en etapa terminal (Clcr <15 ml/min) o la diálisis en la farmacocinética de venetoclax.

Grupos raciales o étnicos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de venetoclax en los pacientes de raza blanca, negra y asiática inscritos en los Estados Unidos. De 771 pacientes con AML, 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 % superior que las poblaciones no asiáticas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Después de una dosis única de VENCLEXTA 50 mg, la exposición sistémica de venetoclax (AUC_{0-12h}) fue de 2.7 veces más alta en los sujetos con deterioro hepático grave (Child-Pugh C) en comparación con los sujetos con función hepática normal [consulte Dosificación y administración (2.7) y Uso en poblaciones específicas

(8.7)]. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica de venetoclax entre los sujetos con deterioro hepático leve o moderado y los sujetos con función hepática normal.

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios clínicos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de venetoclax cuando se administró en forma conjunta con azacitidina, azitromicina, citarabina, decitabina, agentes de reducción del ácido gástrico, obinutuzumab o rituximab.

Ketoconazol

El uso concomitante de ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A, la gp-P y la BCRP) en una dosis de 400 mg una vez al día durante 7 días aumentó los valores de $C_{\text{máx}}$ de venetoclax en un 130 % y de AUC_{0-12h} en un 540 % [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

Ritonavir

El uso concomitante de ritonavir (un inhibidor potente de CYP3A, gp-P y OATP1B1/B3) en una dosis de 50 mg una vez al día durante 14 días aumentó los valores de $C_{\text{máx}}$ de venetoclax en un 140 % y el AUC en un 690 % [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

Posaconazol

El uso concomitante de posaconazol (un inhibidor potente del CYP3A y la gp-P) en una dosis de 300 mg con 50 mg y 100 mg de VENCLEXTA durante 7 días derivó en valores un 61 % y un 86 % más altos en la $C_{\text{máx}}$ de venetoclax, respectivamente, en comparación con la dosis de 400 mg de VENCLEXTA administrada sola. El AUC_{0-24h} de venetoclax fue del 90 % y 144 % superior, respectivamente [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

Rifampicina

El uso concomitante de una dosis única de rifampicina (un inhibidor del OATP1B1/B3 y la gp-P) en una dosis de 600 mg aumentó los valores de $C_{\text{máx}}$ de venetoclax en un 106 % y el AUC_{0-12h} en un 78 %. El uso concomitante de múltiples dosis de rifampicina (como inductor potente del CYP3A) en una dosis de 600 mg una vez al día durante 13 días disminuyó el valor de $C_{\text{máx}}$ de venetoclax en un 42 % y el AUC_{0-12h} en un 71 % [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

Warfarina

El uso concomitante de una dosis única de 400 mg de VENCLEXTA® (comprimidos de venetoclax) con 5 mg de warfarina derivó en un aumento del 18 % al 28 % en los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC_{0-12h} de R-warfarina y S-warfarina [consulte Interacciones farmacológicas (7.2)].

Digoxina

El uso concomitante de una dosis única de 100 mg de VENCLEXTA con digoxina (un sustrato de gp-P) en una dosis de 0.5 mg aumentó los valores de $C_{\text{máx}}$ en un 35 % y el AUC_{0-12h} en un 9 % [consulte Interacciones farmacológicas (7.2)].

Estudios in vitro

Venetoclax no es inhibidor ni inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4. Venetoclax es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C9 y UGT1A1.

Venetoclax no es un inhibidor de UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ni UGT2B7.

Venetoclax es un inhibidor y un sustrato de gp-P y BCRP, y un inhibidor débil de OATP1B1.

Venetoclax no es un inhibidor de OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ni MATE2K.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

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 AUC humana con una dosis de 400 mg.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

En perros, venetoclax 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 periodo de administración de dosis de 4 semanas y un periodo de recuperación posterior de 4 semanas, la necrosis unicelular mínima aún estaba presente en algunos tejidos, y no se ha evaluado la reversibilidad después de periodos más largos de administración de dosis 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

En combinación con obinutuzumab

CLL14 (BO25323) fue un ensayo aleatorizado (1:1), multicéntrico, abierto, controlado activamente (NCT02242942) que evaluó la eficacia y la seguridad de VENCLEXTA en combinación con obinutuzumab (VEN+G) frente a obinutuzumab en combinación con clorambucilo (GClb) para pacientes con CLL sin tratamiento previo y con afecciones médicas coexistentes (puntaje total >6 en la Escala de valoración acumulativa de enfermedades [CIRS] o CLC <70 ml/min). Para el ensayo, se requería un valor de transaminasas hepáticas y bilirrubina total ≤2 veces el límite superior de lo normal; y se excluyó a los pacientes con transformación de Richter o algún puntaje de deterioro en órganos/sistemas individuales de 4 en CIRS, excepto en el sistema de órganos de ojos, oídos, nariz y garganta.

Todos los pacientes recibieron obinutuzumab en dosis de 1000 mg el Día 1 (la primera dosis podía dividirse en 100 mg y 900 mg los Días 1 y 2), 8 y 15 del Ciclo 1, y el Día 1 de cada ciclo posterior, durante 6 ciclos en total. Los pacientes en el grupo VEN+G comenzaron el cronograma de aumento escalonado de VENCLEXTA de 5 semanas [consulte Dosificación y administración (2.2, 2.4)] el Día 22 del Ciclo 1, y recibieron VENCLEXTA 400 mg por vía oral, una vez al día, a partir del Día 1 del Ciclo 3 hasta el último día del Ciclo 12. Los pacientes aleatorizados al grupo GClb recibieron 0.5 mg/kg de clorambucilo por vía oral el Día 1 y el Día 15 de los Ciclos 1 a 12. Cada ciclo duró 28 días.

En total, 432 pacientes fueron aleatorizados, 216 a cada grupo del estudio. Las características demográficas iniciales y de la enfermedad fueron similares entre los grupos. La mediana de edad fue de 72 años (intervalo: 41 a 89 años); el 89 % eran blancos y el 67 % eran hombres; el 36 % y el 43 % estaban en estadio de Binet B y C, respectivamente; y el 88 % tenían estado general según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) <2. La mediana del puntaje de CIRS fue de 8.0 (intervalo: 0 a 28), y el 58 % de los pacientes tenían CLC <70 ml/min. Se detectó una delección 17p en el 8 % de los pacientes, mutaciones de TP53 en el 10 %, delección 11q en el 19 %, e IgVH sin mutar en el 57 %.

La eficacia se basó en la supervivencia sin progresión (progression-free survival, PFS) según lo evaluado por un Comité de Revisión Independiente (Independent Review Committee, IRC). La mediana de la duración del seguimiento para la PFS fue de 28 meses (intervalo: 0 a 36 meses). Los resultados de eficacia para CLL14 se muestran en la Tabla 19. La curva Kaplan-Meier para la PFS se muestra en la Figura 1.

Tabla 19. Resultados de eficacia en CLL14

Criterio de valoración	VENCLEXTA + Obinutuzumab (N = 216)	Obinutuzumab + Clorambucilo (N = 216)
Supervivencia sin progresión^a		
Cantidad de eventos, n (%)	29 (13)	79 (37)
Evolución de la enfermedad	14 (6)	71 (33)
Muerte	15 (7)	8 (4)
Mediana, meses	No alcanzado	No alcanzado
HR (IC del 95 %) ^b	0.33 (0.22, 0.51)	
Valor de p ^b	<0.0001	
Tasa de respuesta^c, n (%)		
ORR ^d	183 (85)	154 (71)
IC del 95 %	(79, 89)	(65, 77)
CR	100 (46)	47 (22)
CR+CRi ^d	107 (50)	50 (23)
PR	76 (35)	104 (48)

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

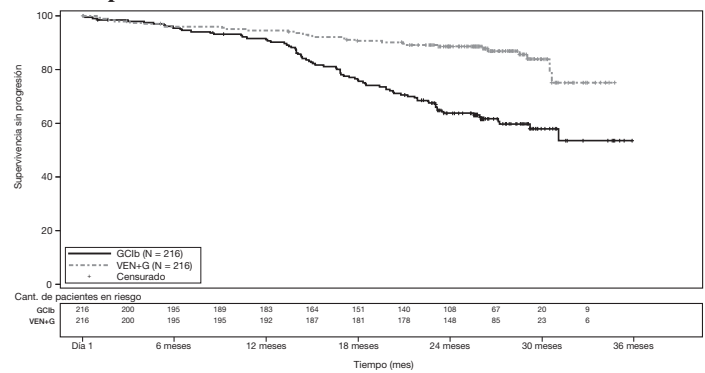
^aDesde la aleatorización hasta el primer evento de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Evaluado por el IRC; estimación de Kaplan-Meier.

^bLa estimación de HR se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado según el estadio de Binet y la región geográfica; el valor de p se basa en una prueba del orden logarítmico estratificada según los mismos factores.

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

^dValores de p basados en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel; p = 0.0007 para la ORR; p <0.0001 para CR+CRi.

Figura 1. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por el IRC en CLL14



Al momento del análisis, no se había alcanzado la mediana de la supervivencia general (overall survival, OS), y menos del 10 % de los pacientes habían experimentado un evento. La mediana de la duración del seguimiento para la OS fue de 28 meses.

La enfermedad residual mínima (minimal residual disease, MRD) se evaluó utilizando la reacción en cadena de la polimerasa de oligonucleótido específica de alelo (allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction, ASO-PCR). La definición del estado negativo fue menor que una célula de CLL por 10⁴ leucocitos. Las tasas de negatividad de la MRD 3 meses después de la finalización del tratamiento, independientemente de la respuesta, y en pacientes que alcanzaron la CR se presentan en la Tabla 20. En esta evaluación, 134 pacientes en el grupo VEN+G que presentaron MRD negativa en sangre periférica tuvieron muestras de médula ósea coincidentes; de estos, 122 pacientes (91 %) presentaron MRD negativa en sangre periférica y médula ósea.

Tabla 20. Tasas de negatividad de la enfermedad residual mínima tres meses después de la finalización del tratamiento en CLL14

	VENCLEXTA + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Clorambucilo
Tasa de negatividad de la MRD (población con intención de tratar)		
N	216	216
Médula ósea, n (%)	123 (57)	37 (17)
IC del 95 %	(50, 64)	(12, 23)
Valor de p ^a	<0.0001	
Sangre periférica, n (%)	163 (76)	76 (35)
IC del 95 %	(69, 81)	(29, 42)
Valor de p ^a	<0.0001	
Tasa de negatividad de la MRD en pacientes con CR		
N	100	47
Médula ósea, n (%)	69 (69)	21 (45)
IC del 95 %	(59, 78)	(30, 60)
Valor de p ^a	0.0048	
Sangre periférica, n (%)	87 (87)	29 (62)
IC del 95 %	(79, 93)	(46, 75)
Valor de p ^a	0.0005	

IC = intervalo de confianza; CR = remisión completa.

^aValor de p basado en la prueba de chi cuadrado.

Doce meses después de la finalización del tratamiento, las tasas de negatividad de la MRD en sangre periférica fueron 58 % (126/216) en los pacientes tratados con VEN+G y 9 % (20/216) en los pacientes tratados con GClb.

En combinación con rituximab

MURANO fue un ensayo 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 de VENCLEXTA [consulte Dosificación y administración (2.2, 2.4)] y recibieron VENCLEXTA 400 mg por vía oral, 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 después del periodo de aumento escalonado de dosis de 5 semanas, en 375 mg/m² por vía intravenosa el Día 1 del Ciclo 1 y 500 mg/m² por vía intravenosa el Día 1 de los Ciclos 2 a 6. Los pacientes aleatorizados a B+R recibieron bendamustina en 70 mg/m² por vía intravenosa, los Días 1 y 2 durante los 6 ciclos en combinación con rituximab en la dosis y el cronograma descritos anteriormente. Cada ciclo duró 28 días.

Se aleatorizó a 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 (intervalo: 22 a 85 años), el 97 % eran blancos, el 74 % eran hombres y el 99 % tenían estado general según el ECOG <2. La mediana de terapias anteriores fue 1 (intervalo: 1 a 5); el 59 % habían recibido 1 terapia anterior, el 26 % habían recibido 2 terapias anteriores y el 16 % habían recibido 3 o más terapias anteriores. Las terapias anteriores 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 delección 17p en el 24 % de los pacientes, mutaciones de TP53 en 25 %, delección 11q en el 32 % y IgVH sin mutar en 63 %.

La eficacia se basó en la PFS según lo evaluado por un IRC. La mediana de seguimiento para la PFS fue de 23.4 meses (intervalo: 0 a 37.4+ meses). Los resultados de eficacia para MURANO se muestran en la Tabla 21. La curva Kaplan-Meier para la PFS se muestra en la Figura 2.

Tabla 21. Resultados de eficacia evaluados por el IRC en MURANO

Criterio de valoración	VENCLEXTA + Rituximab (N = 194)	Bendamustina + Rituximab (N = 195)
Supervivencia sin 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 de 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)

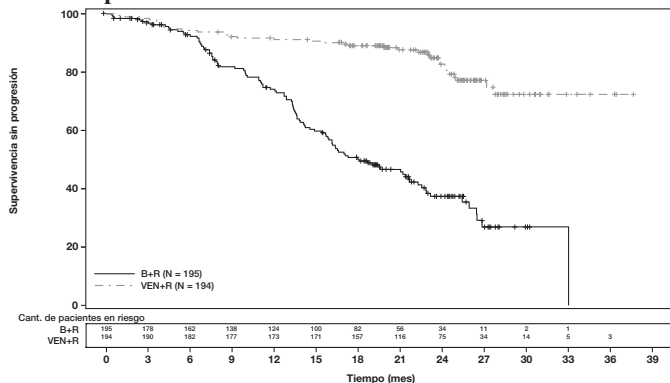
IC = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRi = remisión completa con recuperación incompleta de la médula; HR = cociente de riesgos; nPR = remisión parcial nodular (nodular partial remission); ORR = tasa de respuesta general (CR + CRi + nPR + PR); PR = remisión parcial.

^aEstimación de Kaplan-Meier.

^bLa estimación de HR se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por delección 17p, estado del riesgo y región geográfica; el valor de p se basa en la prueba del orden logarítmico estratificada por los mismos factores.

^cSegún las pautas del Grupo de Trabajo Internacional en Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) de 2008.

Figura 2. Curva Kaplan-Meier de la 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 una mediana de seguimiento de 22.9 meses.

A los 3 meses de la última dosis de rituximab, la tasa de negatividad de la MRD en sangre periférica en pacientes que alcanzaron una PR o mejor fue del 53 % (103/194) en el grupo VEN+R y del 12 % (23/195) en el grupo B+R. La tasa de CR/CRi MRD negativa en este punto de tiempo fue del 3 % (6/194) en el grupo VEN+R y del 2 % (3/195) en el grupo B+R.

Monoterapia

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

M13-982

M13-982 (NCT01889186) fue un ensayo abierto y multicéntrico que inscribió a 106 pacientes con CLL con delección 17p que habían recibido al menos un tratamiento previo. En el ensayo, la delección 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 400 mg por vía oral una vez al día tras la finalización del cronograma de dosificación de aumento escalonado [consulte Dosificación y administración (2.2, 2.4)].

La eficacia se basó en la tasa de respuesta general (ORR) según lo evaluado por un IRC.

En la Tabla 22, se resumen las características demográficas iniciales y las características de la enfermedad de la población del ensayo.

Tabla 22. Características iniciales de los pacientes en M13-982

Característica	N = 106
Edad, años; mediana (intervalo)	67 (37-83)
Blanco; %	97
Hombre; %	65
Estado general según ECOG; %	
0	40
1	52
2	8
Carga tumoral; %	
Recuento absoluto de linfocitos $\geq 25 \times 10^9/l$	50
Uno o más nódulos ≥ 5 cm	53
Cantidad de terapias anteriores; mediana (intervalo)	2.5 (1-10)
Tiempo desde el diagnóstico, años; mediana (intervalo) ^a	6.6 (0.1-32.1)
ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este.	
^a N = 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 23.

Tabla 23. Resultados de eficacia de los pacientes con CLL con delección 17p tratados previamente según el IRC en 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)

IC = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRi = remisión completa con recuperación incompleta de la médula; IRC = Comité de Revisión Independiente; nPR = remisión parcial nodular; ORR = tasa global de respuesta (CR + CRi + nPR + PR); PR = remisión parcial.

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

M12-175

M12-175 (NCT01328626) fue un ensayo abierto y multicéntrico en el que se inscribieron pacientes tratados previamente con CLL o SLL, incluidos los que presentaron delección 17p. La eficacia se evaluó en 67 pacientes (59 con CLL, 8 con SLL) que habían recibido una dosis una vez al día de 400 mg de VENCLEXTA, por vía oral después de finalizar el cronograma de dosificación de aumento escalonado. Los pacientes continuaron con esta dosis hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se observó una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento al momento de la evaluación era de 22.1 meses (intervalo: 0.5 a 71.7 meses).

La mediana de edad fue 65 años (intervalo: 42 a 84 años), el 78 % eran hombres y el 87 % eran blancos. La mediana de la cantidad de tratamientos previos fue de 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 delección 17p.

La eficacia se basó en las pautas del IWCLL de 2008 y evaluada por un IRC. La ORR fue del 76 % (IC del 95 %: 64 %, 86 %), con una tasa de CR + CRi del 10 % y una tasa de PR del 66 %. La mediana de la DOR fue de 36.2 meses (intervalo: 2.4 a 52.4 meses).

M14-032

M14-032 (NCT02141282) fue un ensayo abierto y multicéntrico que inscribió a pacientes con CLL que habían sido tratados previamente y que demostraron progreso durante o después del tratamiento con ibrutinib o idelalisib. Los pacientes recibieron VENCLEXTA 400 mg por vía oral una vez al día tras la finalización del cronograma de dosificación de aumento escalonado [consulte Dosificación y administración (2.2, 2.4)]. Los pacientes continuaron con esta dosis 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 era de 19.5 meses (intervalo: 0.1 a 39.5 meses).

De los 127 pacientes tratados (91 con ibrutinib previo, 36 con idelalisib previo), la mediana de edad fue 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 de 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 delección 17p.

La eficacia se basó en las pautas del IWCLL de 2008 y fue evaluada por un IRC. La ORR fue del 70 % (IC del 95 %: 61 %, 78 %), con una tasa de CR + CRi del 5 % y una tasa de PR del 65 %. La mediana de la DOR no se alcanzó con una mediana de tiempo de seguimiento de 19.9 meses (intervalo: 2.9 a 36 meses).

14.2 Leucemia mieloide aguda

VENCLEXTA® (comprimidos de venetoclax) se estudió en pacientes adultos con AML de diagnóstico reciente que tenían ≥75 años de edad o presentaban comorbilidades que impidieron el uso de quimioterapia de inducción intensiva en función de al menos uno de los siguientes criterios: estado general inicial según el ECOG de 2 a 3, comorbilidad cardíaca o pulmonar grave, deterioro hepático moderado, CLcr <45 ml/min u otra comorbilidad.

En combinación con azacitidina o decitabina

VIALE-A fue un ensayo aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (NCT02993523) que evaluó la eficacia y la seguridad de VENCLEXTA en combinación con azacitidina (VEN+AZA) frente a placebo con azacitidina (PBO+AZA).

Los pacientes recibieron VENCLEXTA 400 mg por vía oral una vez al día los Días 1-28 tras la finalización del cronograma de dosificación del aumento escalonado [consulte Dosificación y administración (2.3)] o placebo en combinación con azacitidina 75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea los Días 1-7 de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 del ciclo 1. Durante el aumento escalonado, los pacientes recibieron profilaxis para TLS y fueron hospitalizados para un monitoreo.

Una vez que la evaluación de la médula ósea confirmó una remisión, definida como menos del 5 % de blastocitos de leucemia con citopenia tras el tratamiento del Ciclo 1, se interrumpió VENCLEXTA o placebo hasta 14 días o hasta un ANC ≥500/microlitro y recuento de plaquetas ≥50 × 10³/microlitro. En el caso de los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento al final del Ciclo 1, se efectuó una evaluación de la médula ósea después del Ciclo 2 o 3 y según esté clínicamente indicado. Se reanudó la administración de azacitidina el mismo día que VENCLEXTA o placebo tras la interrupción. En el ensayo clínico se implementó una reducción de la dosis de azacitidina para el tratamiento de la toxicidad hematológica [consulte Dosificación y administración (2.5)]. Los pacientes continuaron con este tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se observó una toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 431 pacientes: 286 al grupo VEN+AZA y 145 al grupo PBO+AZA. Los datos de las características demográficas y características de la enfermedad iniciales se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Características demográficas y características de la enfermedad iniciales en pacientes con AML en VIALE-A

Característica	VENCLEXTA + Azacitidina N = 286	Placebo + azacitidina N = 145
Edad, años; mediana (intervalo)	76 (49, 91)	76 (60, 90)
Raza		
Blanco; %	76	75
Negro o afroamericano; %	1	1.4
Asiático; %	23	23
Hombre; %	60	60
Estado general según el ECOG; %		
0-1	55	56
2	40	41
3	5.6	3.4
Blastocitos medulares; %		
<30%	30	28
De ≥30 % a <50 %	21	23
≥50 %	49	49
Antecedentes de la enfermedad; %		
AML de Novo	75	76
AML secundaria	25	24
Riesgo citogenético detectado ^a ; %		
Intermedio	64	61
Bajo	36	39
Análisis de mutaciones detectadas; n/N ^b (%)		
IDH1 o IDH2	61/245 (25)	28/127 (22)
IDH1	23/245 (9.4)	11/127 (8.7)
IDH2	40/245 (16)	18/127 (14)
FLT3	29/206 (14)	22/108 (20)
NPM1	27/163 (17)	17/86 (20)
TP53	38/163 (23)	14/86 (16)

^aSegún las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) de 2016.

^bNúmero de muestras de BMA evaluables recibidas al inicio.

La eficacia se basó en la supervivencia general (OS), medida desde la fecha de aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. La combinación de VEN+AZA fue superior en la OS a PBO+AZA.

La curva Kaplan-Meier para la OS se muestra en la Figura 3. Los resultados de eficacia de VIALE-A se muestran en la Tabla 25.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general en VIALE-A

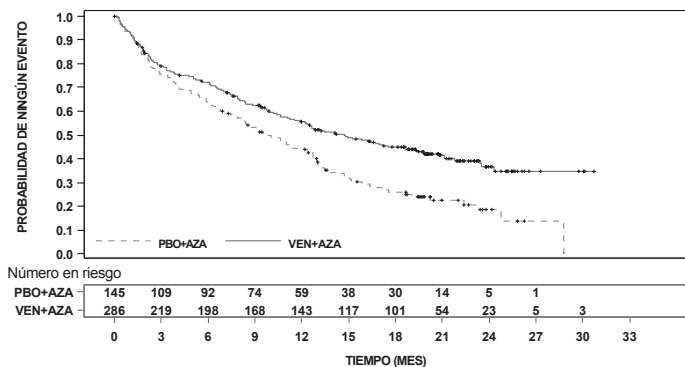


Tabla 25. Resultados de eficacia en VIALE-A

Criterio de valoración	VENCLEXTA + Azacitidina (N = 286)	Placebo + azacitidina (N = 145)
Supervivencia general		
Mediana ^a , meses (IC del 95 %)	14.7 (11.9, 18.7)	9.6 (7.4, 12.7)
Cociente de riesgos ^b (IC del 95 %)	0.66 (0.52, 0.85)	
Valor de p ^b	<0.001	
Índice de respuesta		
CR, n (%)	105 (37)	26 (18)
(IC del 95 %)	(31, 43)	(12, 25)
Valor de p ^a	<0.001	
Mediana de la DOCR ^{a,d} (meses)	18.0	13.4
IC del 95 %	(15.3, -)	(8.7, 17.6)
CR + CRh, n (%)	185 (65)	33 (23)
(IC del 95 %)	(59, 70)	(16, 30)
Valor de p ^a	<0.001	
Mediana DOCR+CRh ^{a,e} (meses)	17.8	13.9
IC del 95 %	(15.3, -)	(10.4, 15.7)
IC = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRh = remisión completa con recuperación hematológica parcial; DOCR = duración de la CR; HR = cociente de riesgos instantáneos; - = no alcanzado.		
La CR (remisión completa) se definió como un recuento absoluto de neutrófilos >1,000/microlitro, un recuento de plaquetas >100,000/microlitro, independencia de transfusión de glóbulos rojos y médula ósea con <5 % de blastocitos. Ausencia de blastocitos circulantes y blastocitos con cuerpos de Auer; ausencia de enfermedad extramedular.		
La CRh (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como <5 % de blastocitos en la médula ósea, ausencia de evidencia de enfermedad y recuperación parcial de los recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas >50,000/microlitro y ANC >500/microlitro).		
^a Estimación de Kaplan-Meier.		
^b La estimación del cociente de riesgos (VEN+AZA frente a PBO+AZA) se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por citogenética (riesgo intermedio, riesgo bajo) y edad (de 18 a <75, ≥75 años) según la asignación en la aleatorización; valor de p basado en la prueba del orden logarítmico estratificada por los mismos factores.		
^c El valor de p procede de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por edad y riesgo citogenético.		
^d La duración de la CR se define como el número de días desde la fecha de la primera respuesta de CR hasta la fecha de la primera evidencia de recidiva morfológica confirmada, enfermedad progresiva confirmada o muerte debido a progresión de la enfermedad.		
^e La duración de la CR+CRh se define como el número de días desde la fecha de la primera respuesta de CR+CRh (la primera de CR o CRh) hasta la fecha de la primera evidencia de recidiva morfológica confirmada, enfermedad progresiva confirmada o muerte debido a progresión de la enfermedad.		

Entre los pacientes tratados con VEN+AZA, 155 dependieron de transfusiones de glóbulos rojos (RBC) y/o plaquetas al inicio; de estos pacientes, el 49 % (76/155) se independizó de las transfusiones de RBC y plaquetas durante cualquier periodo consecutivo ≥56 días posterior al inicio. De los pacientes tratados con VEN+AZA, 131 fueron independientes de las transfusiones de RBC y plaquetas al inicio, el 69 % (90/131) siguió siendo independiente de transfusiones durante cualquier periodo consecutivo ≥56 días posterior al inicio. Entre los pacientes tratados con PBO+AZA, 81 dependieron de transfusiones de RBC y/o plaquetas al inicio; de estos pacientes, el 27 % (22/81) de los pacientes se independizaron de las transfusiones de RBC y plaquetas durante cualquier periodo consecutivo ≥56 días posterior al inicio. De los pacientes tratados con PBO+AZA, 64 fueron independientes de las transfusiones de RBC y plaquetas al inicio del estudio, el 42 % (27/64) seguía siendo independiente de transfusiones durante cualquier periodo consecutivo ≥56 días posterior al inicio.

La mediana del tiempo hasta la primera respuesta de CR o CRh fue de 1.0 meses (intervalo: de 0.6 a 14.3 meses) con tratamiento con VEN+AZA.

M14-358

M14-358 (NCT02203773) fue un ensayo abierto, no aleatorizado que evaluó la eficacia de VENCLEXTA® (comprimidos de venetoclax) en combinación con azacitidina (N = 84) o decitabina (N = 31) en pacientes con AML de diagnóstico reciente. De esos pacientes, 67 que recibieron la combinación con azacitidina y 13 que recibieron la combinación con decitabina tenían 75 años o más, o presentaban comorbilidades que impidieron el uso de quimioterapia de inducción intensiva.

Los pacientes recibieron VENCLEXTA 400 mg por vía oral una vez al día tras la finalización del cronograma de dosificación del aumento escalonado [consulte *Dosificación y administración (2.3)*] en combinación con azacitidina (75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea los Días 1-7 de cada ciclo de 28 días a partir del Día 1 del Ciclo 1) o decitabina (20 mg/m² por vía intravenosa los Días 1-5 de cada ciclo de 28 días a partir del Día 1 del Ciclo 1). Durante la fase de aumento escalonado, los pacientes recibieron profilaxis para TLS y fueron hospitalizados para un monitoreo. Los pacientes continuaron con este tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se observó una toxicidad inaceptable. Una vez que la evaluación de la médula ósea confirmó una remisión, definida como menos del 5 % de blastocitos de leucemia, con citopenia después del tratamiento del ciclo 1, VENCLEXTA se interrumpió hasta 14 días o hasta un ANC ≥ 500 /microlitro y recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^3$ /microlitro. En el ensayo clínico se implementó una reducción de la dosis de azacitidina para el tratamiento de la toxicidad hematológica [consulte *Dosificación y administración (2.5)*]. En el ensayo clínico no se implementaron reducciones de dosis para decitabina. Los datos de las características demográficas y características de la enfermedad iniciales se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26. Características iniciales del paciente para pacientes con AML tratados con VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina

Característica	VENCLEXTA + azacitidina N = 67	VENCLEXTA + decitabina N = 13
Edad, años; mediana (intervalo)	76 (61-90)	75 (68-86)
Raza; %		
Blanco	87	77
Negro o afroamericano	4.5	0
Asiático	1.5	0
Nativo de Hawái o de las islas del Pacífico	1.5	15
Indígena estadounidense/nativo de Alaska	0	7.7
No informada/otra	6	0
Hombre; %	60	38
Estado general según ECOG; %		
0-1	64	92
2	33	7.7
3	3	0
Antecedentes de la enfermedad, %		
AML de Novo	73	85
AML secundaria	27	15
Análisis de mutaciones detectadas ^a ; %		
TP53	15	31
IDH1 o IDH2	27	0
FLT3	16	23
NPM1	19	15
Riesgo citogenético detectado ^{b,c} ; %		
Intermedio	64	38
Bajo	34	62
Comorbilidades iniciales ^d ; %		
Enfermedad cardíaca grave	4.5	7.7
Enfermedad pulmonar grave	1.5	0
Deterioro hepático moderado	9	0
Depuración de creatinina <45 ml/min	13	7.7

ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este.

^aIncluye 6 pacientes con una muestra insuficiente para los análisis en el grupo de azacitidina y 4 en el grupo de decitabina.

^bTal como se define en la categorización de riesgos de la Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), v2014.

^cAusencia de mitosis en 1 paciente en el grupo de azacitidina (excepto riesgo favorable mediante análisis de hibridación in situ por fluorescencia [FISH]).

^dLos pacientes pueden haber tenido más de una comorbilidad.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27. Resultados de eficacia para pacientes con AML de diagnóstico reciente tratados con VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina

Resultados de eficacia	VENCLEXTA + Azacitidina N = 67	VENCLEXTA + decitabina N = 13
CR, n (%)	29 (43)	7 (54)
(IC del 95 %)	(31, 56)	(25, 81)
CRh, n (%)	12 (18)	1 (7.7)
(IC del 95 %)	(9.6, 29)	(0.2, 36)

IC = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRh = remisión completa con recuperación hematológica parcial.

La mediana de seguimiento fue de 15.9 meses (intervalo: 0.4 a 40.3 meses) para VENCLEXTA en combinación con azacitidina. La mediana de la duración de la CR fue de 23.8 meses (IC del 95 %: 15.4, -) y la mediana de la duración de la CR+CRh fue de 26.5 meses (IC del 95 %: 17.4, -).

La mediana de seguimiento fue de 11.0 meses (intervalo: 0.7 a 38.8 meses) para VENCLEXTA en combinación con decitabina. La mediana de la duración de la CR fue de 12.7 meses (IC del 95 %: 1.4, -) y la mediana de la duración de la CR+CRh fue de 12.7 meses (IC del 95 %: 1.4, 20.0).

La duración de la CR se define como el tiempo desde la primera documentación de CR hasta la primera fecha de recidiva, la progresión clínica de la enfermedad o la muerte debida a progresión de la enfermedad, lo que ocurra primero. La duración de la CR+CRh se define como el tiempo transcurrido desde la primera documentación de CR o CRh hasta la primera fecha de recidiva, progresión clínica de la enfermedad o muerte debido a progresión de la enfermedad, lo que ocurra primero.

La mediana de tiempo hasta la primera CR o CRh para los pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con azacitidina fue de 1.0 mes (intervalo: 0.7 a 8.9 meses).

La mediana de tiempo hasta la primera CR o CRh para los pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con decitabina fue de 1.9 meses (intervalo: 0.8 a 4.2 meses).

De los pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con azacitidina, el 12 % (8/67) posteriormente recibieron trasplante de células madre.

En el ensayo se inscribieron 35 pacientes adicionales (intervalo de edad: 65 a 74 años) que no presentaban comorbilidades conocidas que impidieran el uso de quimioterapia de inducción intensiva y recibieron tratamiento con VENCLEXTA en combinación con azacitidina (N = 17) o decitabina (N = 18).

En el caso de los 17 pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con azacitidina, la tasa de CR fue del 35 % (IC del 95 %: 14 %, 62 %). La tasa de CRh fue del 41 % (IC del 95 %: 18 %, 67 %). Nueve (53 %) pacientes posteriormente recibieron trasplante de células madre.

En el caso de los 18 pacientes tratados con VENCLEXTA en combinación con decitabina, la tasa de CR fue del 56 % (IC del 95 %: 31 %, 79 %). La tasa de CRh fue del 22 % (IC del 95 %: 6.4 %, 48 %). Cuatro (22 %) pacientes posteriormente recibieron trasplante de células madre.

En combinación con citarabina en dosis bajas

VIALE-C fue un ensayo aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (NCT03069352) que evaluó la eficacia y la seguridad de VENCLEXTA en combinación con citarabina en dosis bajas (VEN+LDAC) frente a placebo con citarabina en dosis bajas (PBO+LDAC).

Los pacientes recibieron VENCLEXTA 600 mg por vía oral una vez al día los Días 1-28 tras la finalización del cronograma de dosificación de aumento escalonado [consulte *Dosificación y administración (2.3)*] o placebo en combinación con citarabina 20 mg/m² por vía subcutánea una vez al día los Días 1-10 de cada ciclo de 28 días a partir del Día 1 del Ciclo 1. Durante la fase de aumento escalonado, los pacientes recibieron profilaxis para TLS y fueron hospitalizados para un monitoreo.

Una vez que la evaluación de la médula ósea confirmó una remisión, definida como menos del 5 % de blastocitos de leucemia con citopenia tras el tratamiento del Ciclo 1, se interrumpió VENCLEXTA o placebo hasta 14 días o hasta un ANC ≥ 500 /microlitro y recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^3$ /microlitro. En el caso de los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento al final del Ciclo 1, se efectuó una evaluación de la médula ósea después del Ciclo 2 o 3 y según esté clínicamente indicado. LDAC se reanudó el mismo día que VENCLEXTA o placebo tras la interrupción. Los pacientes continuaron recibiendo tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se observó una toxicidad inaceptable. Los datos de las características demográficas y características de la enfermedad iniciales se muestran en la Tabla 28.

Tabla 28. Características demográficas y características de la enfermedad iniciales en pacientes con AML en VIALE-C

Característica	VENCLEXTA + citarabina en dosis bajas N = 143	Placebo + citarabina en dosis bajas N = 68
Edad, años; mediana (intervalo)	76 (36, 93)	76 (41, 88)
Raza; %		
Blanco	71	69
Negro o afroamericano	1.4	1.5
Asiático	27	29
Hombre; %	55	57

Característica	VENCLEXTA + citarabina en dosis bajas N = 143	Placebo + citarabina en dosis bajas N = 68
Estado general según ECOG; %		
0-1	52	50
2	44	37
3	4.2	13
Antecedentes de la enfermedad; %		
AML de Novo	59	66
AML secundaria	41	34
Análisis de mutaciones detectadas; n/N ^a (%)		
<i>TP53</i>	22/112 (20)	9/52 (17)
<i>IDH1 o IDH2</i>	21/112 (19)	12/52 (23)
<i>FLT3</i>	20/112 (18)	9/52 (17)
<i>NPM1</i>	18/112 (16)	7/52 (13)
Riesgo citogenético detectado ^b ; %		
Favorable	<1	4
Intermedio	63	63
Bajo	33	29

^aNúmero de muestras de BMA evaluables recibidas al inicio.

^bSegún las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) de 2016.

La eficacia se basó en la tasa de CR y la duración de la CR con evidencia de apoyo de la tasa de CR+CRh, la duración de la CR+CRh y la tasa de conversión de dependencia de la transfusión a independencia de la transfusión. La tasa de CR en el grupo de VEN+LDAC fue del 27 % (IC del 95 %: 20 %, 35 %) con una mediana de la duración de la CR de 11.1 meses (IC del 95 %: 6.1; -), y la tasa de CR en el grupo de PBO+LDAC fue del 7.4 % (IC del 95 %: 2.4 %, 16 %) con una mediana de duración de la CR de 8.3 meses (IC del 95 %: 3.1, -). La tasa de CR+CRh en el grupo de VEN+LDAC fue del 47 % (IC del 95 %: 39 %, 55 %) y en el grupo de PBO+LDAC fue del 15 % (IC del 95 %: 7.3 %, 25 %) con una mediana de la duración de la CR+CRh de 11.1 meses con el tratamiento con VEN+LDAC y 6.2 meses con el tratamiento con PBO+LDAC. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta de CR o CRh fue de 1.0 meses (intervalo: de 0.7 a 5.8 meses) con tratamiento con VEN+LDAC.

Entre los pacientes tratados con VEN+LDAC, 111 dependieron de transfusiones de RBC y/o plaquetas al inicio; de estos pacientes, el 33 % (37/111) de los pacientes se independizaron de las transfusiones de RBC y plaquetas durante cualquier periodo consecutivo \geq 56 días posterior al inicio. De los pacientes tratados con VEN+LDAC, 32 fueron independientes tanto de las transfusiones de RBC como de plaquetas al inicio del estudio, el 50 % (16/32) seguía siendo independiente de transfusiones durante cualquier periodo consecutivo \geq 56 días posterior al inicio.

Entre los pacientes tratados con PBO+LDAC, 55 dependieron de transfusiones de RBC y/o plaquetas al inicio; de estos pacientes, el 13 % (7/55) de los pacientes se independizaron de las transfusiones de RBC y plaquetas durante cualquier periodo consecutivo \geq 56 días posterior al inicio. De los pacientes tratados con PBO+LDAC, 13 fueron independientes de las transfusiones de RBC y plaquetas al inicio del estudio, el 31 % (4/13) seguía siendo independiente de transfusiones durante cualquier periodo consecutivo \geq 56 días posterior al inicio.

VEN+LDAC no mejoró significativamente la OS frente a PBO+LDAC. El cociente de riesgos (HR) para la OS fue de 0.75 (IC del 95 %: 0.52, 1.07); valor de p 0.114. La mediana de la OS para el grupo de VEN+LDAC fue de 7.2 meses (IC del 95 %: 5.6, 10.1) y para el grupo de PBO+LDAC fue de 4.1 meses (IC del 95 %: 3.1, 8.8). M14-387

M14-387 (NCT02287233) fue un ensayo clínico abierto no aleatorizado que evaluó la eficacia de VEN+LDAC (N = 82) en pacientes con AML de diagnóstico reciente, lo que incluyó pacientes con exposición previa a un agente hipometilante para un trastorno hematológico anterior. De esos pacientes, 61 que tenían 75 años o más, o presentaban comorbilidades que impidieron el uso de quimioterapia de inducción intensiva.

Los pacientes recibieron VENCLEXTA 600 mg por vía oral una vez al día los Días 1-28 tras finalizar la fase de aumento progresivo de la dosis [consulte *Dosificación y administración (2.3)*] en combinación con citarabina 20 mg/m² por vía subcutánea, una vez al día, los Días 1-10 de cada ciclo de 28 días a partir del Día 1 del Ciclo 1. Durante el aumento escalonado, los pacientes recibieron profilaxis para TLS y fueron hospitalizados para un monitoreo. Una vez que la evaluación de la médula ósea confirmó una remisión, definida como menos del 5 % de blastocitos de leucemia con citopenia tras el tratamiento del ciclo 1, VENCLEXTA se interrumpió hasta 14 días o hasta un ANC \geq 500/microlitro y un recuento de plaquetas \geq 50 \times 10³/microlitro. Los pacientes continuaron con este tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se observó una toxicidad inaceptable. En la Tabla 29 se muestran los datos de las características demográficas y las características de la enfermedad iniciales.

Tabla 29. Características iniciales del paciente para pacientes con AML tratados con VENCLEXTA en combinación con citarabina en dosis bajas

Característica	VENCLEXTA en combinación con citarabina en dosis bajas N = 61
Edad, años; mediana (intervalo)	76 (63-90)
Raza; %	
Blanco	92
Negro o afroamericano	1.6
Asiático	1.6
No informada	4.9
Hombre; %	74
Estado general según ECOG; %	
0-1	66
2	33
3	1.6
Antecedentes de la enfermedad; %	
AML De Novo	54
AML secundaria	46
Análisis de mutaciones detectadas ^a ; %	
<i>TP53</i>	8.2
<i>IDH1 o IDH2</i>	23
<i>FLT3</i>	21
<i>NPM1</i>	9.8
Riesgo citogenético detectado ^b ; %	
Intermedio	59
Bajo	34
Ausencia de mitosis	6.6
Comorbilidades iniciales ^c ; %	
Enfermedad cardíaca grave	9.8
Deterioro hepático moderado	4.9
Depuración de creatinina \geq 30 o <45 ml/min	3.3

^aIncluye a 7 pacientes con una muestra insuficiente para su análisis.

^bTal como se define en la categorización de riesgos de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), v2014.

^cLos pacientes pueden haber tenido más de una comorbilidad.

La mediana de seguimiento fue de 7.3 meses (intervalo: 0.3 a 54.0 meses). La tasa de CR fue del 21 % (IC del 95 %: 12, 34) y la tasa de CRh del 21 % (IC del 95 %: 12, 34).

La mediana de la duración de la CR fue de 22.9 meses (IC del 95 %: 5.1, -) y la mediana de la duración de la CR+CRh fue de 14.3 meses (IC del 95 %: 6.1, 31.2).

La mediana de tiempo hasta la primera CR o CRh para los pacientes tratados con VEN+LDAC fue de 1.0 mes (intervalo: 0.8 a 9.4 meses).

En el ensayo se inscribieron 21 pacientes adicionales (intervalo de edad: 67 a 74 años) que no presentaban comorbilidades conocidas que impidieran el uso de quimioterapia de inducción intensiva y recibieron tratamiento con VEN+LDAC. La tasa de CR fue del 33 % (IC del 95 %: 15 %, 57 %). La tasa de CRh fue del 24 % (IC del 95 %: 8.2 %, 47 %). Un paciente (4.8 %) posteriormente recibió trasplante de células madre.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

VENCLEXTA se entrega de la siguiente manera:

Presentación del envase	Cantidad de comprimidos	Código Nacional del Fármaco (NDC)
Envase inicial de CLL/SLL	Cada envase contiene cuatro estuches de blísteres semanales: <ul style="list-style-type: none"> Semana 1 (14 comprimidos x 10 mg) Semana 2 (7 comprimidos x 50 mg) Semana 3 (7 comprimidos x 100 mg) Semana 4 (14 comprimidos x 100 mg) 	0074-0579-28
Estuche que contiene comprimidos de 10 mg	14 comprimidos x 10 mg	0074-0561-14
Estuche que contiene comprimidos de 50 mg	7 comprimidos x 50 mg	0074-0566-07
Blíster de dosis unitaria que contiene comprimidos de 10 mg	2 comprimidos x 10 mg	0074-0561-11
Blíster de dosis unitaria que contiene un comprimido de 50 mg	1 comprimido x 50 mg	0074-0566-11

Blistér de dosis unitaria que contiene un comprimido de 100 mg	1 comprimido x 100 mg	0074-0576-11
Frasco que contiene comprimidos de 100 mg	120 comprimidos x 100 mg	0074-0576-22
Frasco que contiene comprimidos de 100 mg	180 comprimidos x 100 mg	0074-0576-34

VENCLEXTA 10 mg son comprimidos recubiertos, redondos, con forma biconvexa, de color amarillo claro, con el grabado “V” en un lado y “10” en el otro lado.

VENCLEXTA 50 mg son comprimidos recubiertos, oblongos, con forma biconvexa, de color beige, con el grabado “V” en un lado y “50” en el otro lado.

VENCLEXTA 100 mg son comprimidos recubiertos, oblongos, con forma biconvexa, de color amarillo claro, 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 PACIENTES

Indique al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

Síndrome de lisis tumoral

Indique a los pacientes sobre el posible riesgo de TLS, en particular, al inicio del tratamiento, durante la fase de aumento escalonado y con reanudación después de una interrupción, que informen de inmediato cualquier signo y síntoma asociado con este evento (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, confusión, dificultad para respirar, 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 su evaluación [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Indique a los pacientes que se hidraten 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 (2.4)*].

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 (2.4)*].

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. Informe a los pacientes sobre la necesidad del monitoreo periódico de los recuentos sanguíneos [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Infecciones

Indique a los pacientes que se comuniquen con su HCP de inmediato si desarrollan fiebre o algún signo de infección [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

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® (comprimidos 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)*].

Vacunación

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 (5.4)*].

Toxicidad embriofetal

Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Indique a las mujeres o a las pacientes con potencial capacidad reproductiva que informen al proveedor de atención médica sobre un embarazo confirmado o sospecha de embarazo [*consulte Advertencias y precauciones (5.5) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Indique a las pacientes con potencial capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante al menos 30 días después de la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Lactancia

Indique a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con VENCLEXTA y durante 1 semana después de la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Infertilidad

Indique a los hombres con potencial capacidad reproductiva que VENCLEXTA puede afectar la fertilidad [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Administración

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 de forma oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días, de acuerdo con las instrucciones de su HCP; y que los comprimidos se deben tragar enteros con una comida y agua, sin masticarlos, triturarlos ni partirlos [*consulte Dosificación y administración (2.8)*].

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

Informe a los pacientes que si omiten una dosis de VENCLEXTA en un plazo menor a 8 horas, deben tomar la dosis omitida de inmediato y 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 (2.8)*].

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

© 2016-2020 AbbVie Inc.

© 2016-2020 Genentech, Inc.

Ref.: 20065599 noviembre 2020

LAB-4258 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

LAB-4399 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

abbvie

Genentech

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
VENCLEXTA®
(comprimidos 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 proveedor de atención médica 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 proveedor de atención médica realizará análisis de sangre para detectar si hay TLS cuando inicie el tratamiento por primera vez y durante el tratamiento con VENCLEXTA. Es importante que cumpla con sus citas para los análisis de sangre. Indique a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene síntomas de TLS durante el tratamiento con VENCLEXTA, 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 durante el tratamiento con 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 proveedor de atención médica puede demorar, disminuir su dosis o suspender el tratamiento con VENCLEXTA si usted tiene efectos secundarios. Cuando se reinicie la administración de VENCLEXTA después de haber interrumpido 1 semana o más, su proveedor de atención médica puede volver a comprobar su riesgo de TLS y cambiar su dosis.

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VENCLEXTA?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es VENCLEXTA?

VENCLEXTA es un medicamento, de venta con receta, que se usa:

- para tratar adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL);
- en combinación con azacitidina o decitabina, o citarabina en dosis bajas para tratar adultos con leucemia mieloide aguda (AML) de diagnóstico reciente que:
 - tienen 75 años de edad o más, o
 - padecen otras afecciones médicas que impiden el uso de quimioterapia estándar.

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 proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que usa**, 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.
- No empiece a tomar medicamentos nuevos durante el tratamiento con VENCLEXTA sin hablar primero con su proveedor de atención médica.

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

- Tiene problemas renales.
- Tiene problemas de hígado.
- 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 proveedor de atención médica se lo autorice. Si no está seguro sobre el tipo de inmunización o vacuna, pregunte a su proveedor de atención médica. 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 proveedor de atención médica 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 y por al menos 30 días después de la última dosis de VENCLEXTA.
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o piensa que está embarazada.
- Si está amamantando o planea amamantar. No se sabe si VENCLEXTA pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento ni durante 1 semana después de la última dosis de VENCLEXTA.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que usa, 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 exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica. No cambie su dosis de VENCLEXTA ni deje de tomar VENCLEXTA, a menos que su proveedor de atención médica 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.
 - Si está tomando VENCLEXTA para la CLL o el SLL, su proveedor de atención médica iniciará la administración de VENCLEXTA en una dosis baja. 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.
 - Si está tomando VENCLEXTA para la AML, su proveedor de atención médica iniciará la administración de VENCLEXTA en una dosis baja. Su dosis se aumentará lentamente a diario hasta llegar a la dosis completa. Siga cuidadosamente las instrucciones de su proveedor de atención médica durante el aumento hasta la dosis completa.
- 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 los comprimidos de VENCLEXTA enteros. Los comprimidos 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) o carambolas 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 proveedor de atención médica hará análisis de sangre para controlar sus recuentos sanguíneos durante el tratamiento con VENCLEXTA y puede interrumpir temporalmente la dosis.
- **Infecciones.** Se han producido muertes e infecciones graves, como neumonía e infección sanguínea (septicemia), durante el tratamiento con VENCLEXTA. Su proveedor de atención médica lo monitoreará atentamente y lo tratará de inmediato si tiene fiebre o algún signo de infección durante el tratamiento con VENCLEXTA.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene fiebre o algún signo de una infección durante el tratamiento con VENCLEXTA.

Los efectos secundarios más frecuentes de VENCLEXTA cuando se usa en combinación con obinutuzumab o rituximab, o solo, en personas con CLL o SLL incluyen los siguientes:

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

Los efectos secundarios más frecuentes de VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina o citarabina en dosis bajas en personas con AML incluyen los siguientes:

- náuseas
- diarrea
- recuento bajo de plaquetas
- estreñimiento
- recuento bajo de glóbulos blancos
- fiebre con recuento bajo de glóbulos blancos
- cansancio
- vómitos
- hinchazón de los brazos, las piernas, las manos o los pies
- fiebre
- infección en los pulmones
- dificultad para respirar
- hemorragias
- recuento bajo de glóbulos rojos
- erupción
- dolor estomacal (abdominal)
- infección en la sangre
- dolor muscular y articular
- mareos
- tos
- dolor de garganta
- presión arterial baja

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

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de VENCLEXTA. 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.
- En el caso de las personas con CLL/SLL, conserve los comprimidos de VENCLEXTA en el envase original durante las primeras 4 semanas de tratamiento. **No** transfiera los comprimidos 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 que no son los detallados en la Guía del Medicamento. No utilice VENCLEXTA® (comprimidos de venetoclax) para una afección 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 proveedor de atención médica 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.

Los comprimidos recubiertos de 10 mg y 100 mg contienen lo siguiente: óxido de hierro amarillo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio. Los comprimidos recubiertos 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
© 2016-2020 AbbVie Inc.
Ref: 20065599

Comercializado por:
Genentech USA, Inc.
Un miembro del Grupo Roche
South San Francisco, CA 94080-4990
© 2016-2020 Genentech, Inc.

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

Esta Guía del Medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: 11/2020

LAB-4258 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

LAB-4399 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie

Genentech