

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg****FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg****NOMBRE DEL PRODUCTO**

Venetoclax

NOMBRE COMERCIAL

Venclexta

INDICACIONES

Venclexta está indicado en combinación con rituximab o como monoterapia para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) con o sin deleción 17p que han recibido cuando menos una terapia previa [ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**].

DESCRIPCIÓN EL PRODUCTO

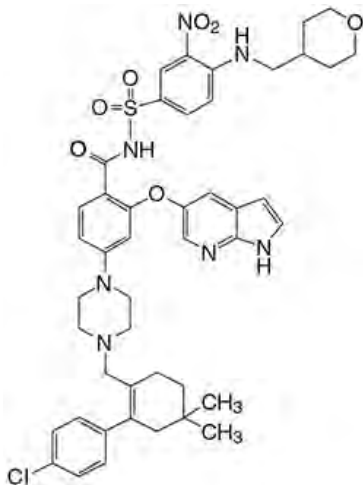
Venclexta comprimidos recubiertos para administración oral se suministra como comprimidos de color amarillo pálido o beige que contienen 10, 50 ó 100 mg de venetoclax como principio activo. Cada comprimido también contiene los siguientes ingredientes inactivos: **(colocar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a fórmula vigente en el registro sanitario)**.

Además, los comprimidos recubiertos de 10 mg y 100 mg tienen: **(colocar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a fórmula vigente en el registro sanitario)**. Los comprimidos recubiertos de 50 mg tienen: **(colocar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a fórmula vigente en el registro sanitario)**. Cada comprimido recubierto tiene grabado una "V" en un lado y "10", "50" o "100" en el otro lado, correspondiente a la concentración del comprimido.

Venetoclax es un comprimido sólido de color amarillo claro a oscuro con fórmula empírica C₄₅H₅₀ClN₇O₇S y peso molecular de 868.44. Venetoclax tiene muy baja solubilidad en agua.

Venetoclax se describe químicamente como 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazina-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino] fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-yloxy)benzamida) y tiene la siguiente estructura química:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN****Régimen posológico recomendado**

Indique a los pacientes que tomen los comprimidos de Venclexta junto con alimentos y agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos de Venclexta deberán tragarse enteras y no deberán ser masticadas, aplastadas o trituradas antes de ser tragadas.

Programación de aumento progresivo de la dosis de Venclexta

La dosis inicial de Venclexta es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis de Venclexta debe ser administrada acorde a una programación de aumento progresivo semanal hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg al cabo de un periodo de 5 semanas tal como se muestra en la **Tabla 1**. La programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas está diseñada para reducir gradualmente la carga tumoral (reducción de la masa) y para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Tabla 1. Programación de administración para la fase de aumento progresivo

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

Venclexta en combinación con rituximab

Inicie la administración de rituximab después de que el paciente haya completado la programación de aumento progresivo de la dosis de Venclexta (vea la **Tabla 1**) y haya recibido la dosis de 400 mg de Venclexta durante 7 días.

Los pacientes deberán continuar con Venclexta en dosis de 400 mg una vez al día durante 24 meses a partir del Día 1 del Ciclo 1 de rituximab.

Venclexta como monoterapia

La dosis recomendada de Venclexta es de 400 mg una vez al día después de que el paciente ha completado la programación de aumento progresivo. Venclexta deberá tomarse por la vía oral una vez al día hasta que se presente progresión de la enfermedad o hasta que se observe toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Venclexta y han transcurrido menos de 8 horas desde la hora a la cual suele tomarlo, el paciente deberá tomar la dosis omitida lo antes posible y continuar con la programación de administración diaria normal. Si el paciente omite una dosis y han transcurrido más de 8 horas desde la hora de toma usual, el paciente no deberá tomar la dosis omitida y deberá reanudar la programación de administración usual al siguiente día.

Si el paciente vomita después de tomar la dosis, no deberá tomar una dosis adicional en ese día. El paciente deberá tomar la siguiente dosis prescrita a la hora usual.

Evaluación del riesgo de síndrome de lisis tumoral

Venclexta puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venclexta y con cada incremento de la dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un conteo absoluto de linfocitos [ALC] elevado [$\geq 25 \times 10^9/L$]) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con [venetoclax]. La reducción de la función renal (depuración de creatinina [CrCl] < 80 ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venclexta [ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**].

Lleve a cabo evaluaciones de la carga tumoral que incluyan una evaluación radiográfica (por ejemplo, una tomografía computarizada). Evalúe la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) en todos los pacientes y corrija las anomalías preexistentes antes del inicio del tratamiento con [venetoclax].

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

Siga las medidas profilácticas que se señalan a continuación. Utilice medidas más intensivas (incluyendo la hospitalización) conforme el riesgo global se incrementa:

- Hidratación: Asegúrese de que haya una hidratación adecuada antes de iniciar la terapia con Venclexta y durante toda la fase de aumento progresivo, en especial en el primer día de administración de cada dosis aumentada. Administre líquidos intravenosos según esté indicado con base en el riesgo global de SLT o en el caso de aquellos pacientes que no puedan mantener una hidratación oral adecuada.
- Agentes antihiperuricémicos: Administre agentes que reduzcan el ácido úrico (por ejemplo, alopurinol) a aquellos pacientes que tengan niveles altos de ácido úrico o estén en riesgo de presentar SLT. Comience 2-3 días antes del inicio de la administración de Venclexta y considere la continuación durante toda la fase de aumento progresivo.
- Evaluaciones de laboratorio:
 - Antes de iniciar la administración: Para todos los pacientes, evalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de Venclexta para valorar la función renal y corregir las anomalías preexistentes. Reevalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente de Venclexta.
 - Después de iniciar la administración: Para los pacientes que estén en riesgo de presentar SLT, monitoree las químicas sanguíneas 6-8 horas y 24 horas después de iniciar la administración de [venetoclax]. Corrija las anomalías de los electrolitos de manera oportuna. No administre la siguiente dosis sino hasta que se hayan evaluado los resultados de química sanguínea de la muestra obtenida tras 24 horas. Siga la misma programación de monitoreo al iniciar la administración de la dosis de 50

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

mg y, en el caso de los pacientes que continúen estando en riesgo, al iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente.

- Hospitalización: Con base en la evaluación del médico, algunos pacientes (especialmente aquellos que estén en mayor riesgo de presentar SLT) podrían necesitar ser hospitalizados en el día de administración de la primera dosis de Venclexta para una profilaxis y un monitoreo más intensivos durante las primeras 24 horas. Considere la hospitalización para los subsecuentes aumentos de la dosis con base en la reevaluación del riesgo [ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**].

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas (fase de aumento progresivo) o una interrupción de más de 2 semanas después de haber completado la fase de aumento progresivo, reevalúe el riesgo de SLT para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, volviendo algunos niveles atrás en la programación de aumento progresivo de la dosis o regresando al principio de ésta) [ver **Régimen posológico recomendado, Evaluación del riesgo de síndrome de lisis tumoral y Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral**].

Modificación de la dosis a causa de SLT

Si un paciente experimenta cambios de la química sanguínea que sugieran SLT, no administre la dosis de Venclexta del siguiente día. Si los cambios se resuelven dentro de las 24-48 horas posteriores a la última dosis, reanude el tratamiento con Venclexta con la misma dosis.

En el caso de los eventos de SLT clínico o de los cambios de la química sanguínea que requieran más de 48 horas para resolverse, reanude el tratamiento con una dosis reducida (vea la **Tabla 2**). Al reanudar el tratamiento con Venclexta después de una interrupción debida a SLT, siga las instrucciones de **Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral**.

Modificación de la dosis a causa de otras toxicidades

Suspenda el tratamiento con Venclexta de presentarse cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, neutropenia de grado 3 con infección o fiebre o toxicidades hematológicas de grado 4 (excepto linfopenia) [ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**]. Para reducir los riesgos de infección asociados con la neutropenia es posible administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con Venclexta si ello está indicado clínicamente. Una vez que la toxicidad se haya resuelto volviendo a un grado 1 o al nivel basal, la terapia con Venclexta puede reanudarse en la misma dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Si la toxicidad vuelve a presentarse (y para cualesquiera ocurrencias subsecuentes), siga las pautas de reducción de la dosis que aparecen en la **Tabla 2** al reanudar el tratamiento con Venclexta después de la resolución. Podría aplicarse una reducción más grande de la dosis a discreción del médico.

En el caso de aquellos pacientes que necesiten que la dosis se reduzca a menos de 100 mg durante más de 2 semanas, considere la discontinuación de [venetoclax].

Tabla 2. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venclexta

Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de incrementar la dosis.	

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de Venclexta con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venclexta y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. El uso concomitante de Venclexta con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al inicio de la administración y durante la fase de aumento progresivo [ver **CONTRAINDICACIONES**].

Evite el uso concomitante de Venclexta con inhibidores moderados de CYP3A al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Considere tratamientos alternativos. Si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, reduzca en al menos 50% la dosis inicial y las dosis de la fase de aumento progresivo de [venetoclax]. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades [ver **Modificaciones de la dosis con base en toxicidades**].

En el caso de los pacientes que hayan completado la fase de aumento progresivo y estén con una dosis diaria estable de venclexta, reduzca la dosis de Venclexta en al menos 50% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A y en al menos 75% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A. Monitoree más atentamente a

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

los pacientes en busca de signos de toxicidades. Restablezca la dosis de Venclexta que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor [ver **Modificaciones de la dosis con base en toxicidades e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**].

CONTRAINDICACIONES**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

El uso concomitante de Venclexta con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**].

Uso concomitante con preparados que contengan hierba de San Juan.**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****Síndrome de lisis tumoral**

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales en pacientes con CLL previamente tratada que han tenido carga tumoral alta y han sido tratados con Venclexta [ver **REACCIONES ADVERSAS**].

Venclexta puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venclexta y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venclexta. La reducción de la función renal ($CrCl < 80$ ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo de los pacientes y éstos deberán recibir profilaxis apropiada para el SLT incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitoree las químicas sanguíneas y maneje las anomalías de manera oportuna. Interrumpa la administración si ello es necesario. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global [ver

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN].

El uso concomitante de Venclexta con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venclexta y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**]. Los inhibidores de P-gp también pueden incrementar la exposición a venetoclax [ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**].

Neutropenia

Se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes que han sido tratados con Venclexta en el estudio de combinación con rituximab (GO28667/MURANO) y en los estudios de monoterapia [ver **REACCIONES ADVERSAS**]. Monitoree los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF) [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

Inmunización

La seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante (o después de) la terapia con Venclexta no han sido estudiadas. No se deberán administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Venetoclax, ni tampoco después del tratamiento mientras no haya habido recuperación de las células B.

REACCIONES ADVERSAS**Experiencia en estudios clínicos****MURANO (GO28667)**

La seguridad de Venclexta en combinación con rituximab comparada con la de bendamustina en combinación con rituximab fue evaluada en un estudio de fase 3 abierto (sin enmascaramiento) y aleatorizado en pacientes con CLL que habían recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección "Estudios clínicos". Al momento del análisis de los datos la duración mediana de la exposición era de 22 meses en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de la dosis debidas a eventos adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la administración a causa de eventos adversos en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa causante de la modificación de la dosis de venetoclax que fue reportada con mayor frecuencia fue la de neutropenia.

La **Tabla 3** presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y cuya incidencia en los pacientes tratados con Venclexta más rituximab fue $\geq 5\%$ más alta (todos los grados) o $\geq 2\%$ más alta (Grado 3 o 4) que en los tratados con bendamustina más rituximab

Reacción adversa por sistema corporal	Venclexta + rituximab (N = 194)		Bendamustina + rituximab (N = 188)	
	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia	61 (Muy frecuente)	58	44	39
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40 (Muy frecuente)	3	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	22 (Muy frecuente)	2	15	1
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Síndrome de lisis tumoral	3 (Frecuente)	3	1	1

Con base en el perfil de seguridad existente de [venetoclax], otras reacciones medicamentosas adversas (de todos los grados) reportadas en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab de MURANO son las siguientes:

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

Trastornos gastrointestinales: náuseas (21%), estreñimiento (14%), vómito (8%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (18%)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Infecciones e infestaciones: neumonía (9%), infecciones del tracto urinario (6%)

Investigaciones: incremento de la creatinina en la sangre (3%), linfopenia (0%; considerada una reacción adversa basada en el mecanismo de acción)

Trastornos metabólicos y de la nutrición: hiperpotasemia (6%), hiperfosfatemia (5%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%)

Durante el tratamiento con Venclexta como agente único después de haber sido completado el tratamiento combinado con venetoclax + rituximab, las reacciones adversas de todos los grados reportadas con mayor frecuencia (en $\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección del tracto respiratorio superior (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 reportada con mayor frecuencia (en $\geq 2\%$ de los pacientes) fue la de neutropenia (11%).

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

La seguridad de Venclexta se basa en los datos combinados de 352 pacientes que fueron tratados con Venclexta en dos estudios de fase 2 (M13-982 y M14-032) y un estudio de fase 1 (M12-175). Tales estudios enrolaron a pacientes con CLL previamente tratada incluyendo a 212 pacientes con deleción 17p y a 148 pacientes en quienes había fracasado un inhibidor de la ruta del receptor de células B. Los pacientes fueron tratados con Venclexta 400 mg como monoterapia una vez al día tras completar una programación de aumento progresivo de la dosis.

Las reacciones adversas serias reportadas con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) que no estuvieron relacionadas con progresión de la enfermedad fueron neumonía y neutropenia febril.

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos no relacionados con progresión de la enfermedad en 9% de los pacientes.

Se presentaron reducciones de la dosis a causa de eventos adversos en 13% de los pacientes. Se presentaron interrupciones de la administración debidas a eventos adversos en 36% de los pacientes. De los eventos adversos causantes de reducciones de la dosis o interrupciones de la administración que fueron reportados con mayor frecuencia ($\geq 4\%$), el único identificado como una reacción adversa fue el de neutropenia (5% y 4%, respectivamente).

Las reacciones adversas se presentan a continuación por clase de sistemas corporales y órganos del diccionario MedDRA y por frecuencia. Se definen las siguientes categorías de frecuencia: reacciones muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) y de frecuencia desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se presentan en orden de seriedad descendente dentro de cada agrupación de frecuencia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Las reacciones adversas identificadas en 3 estudios de pacientes con CLL previamente tratada que usaron monoterapia con Venclexta se presentan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Reacciones adversas^a identificadas en pacientes con CLL tratados con monoterapia con Venclexta

Reacción adversa por sistema corporal	Frecuencia (Todos los grados) N = 352	Todos los grados N = 352	Grado 3 o 4 N = 352
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			
Neutropenia ^a	Muy frecuente	50	45
Anemia ^b	Muy frecuente	33	18
Linfopenia ^c	Muy frecuente	11	7
Neutropenia febril	Frecuente	6	6
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuente	43	3
Náuseas	Muy frecuente	42	1
Vómito	Muy frecuente	16	1
Estreñimiento	Muy frecuente	16	<1
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración			
Fatiga	Muy frecuente	30	3
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuente	26	1
Neumonía	Muy frecuente	12	7
Infección del tracto urinario	Frecuente	9	1
Investigaciones			
Incremento de la creatinina en la sangre	Frecuente	8	<1
Trastornos metabólicos y de la nutrición^d			
	N = 168	N = 168 Todos los grados	N = 168 Grado ≥3
Síndrome de lisis tumoral ^e	Frecuente	2	2
Hiperpotasemia ^f	Muy frecuente	17	1
Hiperfosfatemia ^g	Muy frecuente	14	2
Hiperuricemia ^h	Frecuente	10	<1
Hipocalcemia ⁱ	Muy frecuente	16	2

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

^a Neutropenia/disminución del conteo de neutrófilos.

^b Anemia/disminución de la hemoglobina.

^c Linfopenia/disminución del conteo de linfocitos.

^d Las reacciones adversas para este sistema corporal se reportan para los pacientes que siguieron la programación de aumento progresivo de la dosis de 5 semanas y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”.

^e Reportado como eventos de SLT.

^f Hiperfosfatemia/incremento del fósforo en la sangre.

^g Hiperpotasemia/incremento del potasio en la sangre.

^h Hiperuricemia/incremento del ácido úrico en la sangre.

ⁱ Hipocalcemia/disminución del calcio en la sangre.

Reacciones adversas importantes**Síndrome de lisis tumoral**

El SLT es un riesgo importante identificado al iniciar la administración de [venetoclax].

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

En los estudios de búsqueda de dosis de fase 1 iniciales, los cuales tuvieron una fase de aumento progresivo más corta (2-3 semanas) y una dosis inicial más alta, la incidencia de SLT fue de 13% (10/77; 5 eventos de SLT de laboratorio y 5 de SLT clínico) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda (uno de los cuales requirió diálisis).

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación para incorporar medidas profilácticas y de monitoreo [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**]. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 10 cm o que presentaban tanto un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ como cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 5 cm fueron hospitalizados para posibilitar una hidratación y un monitoreo más intensivos en el primer día de administración de las dosis de 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento progresivo.

En 168 pacientes con CLL que iniciaron con una dosis diaria de 20 mg que se incrementó en el transcurso de 5 semanas hasta alcanzar una dosis diaria de 400 mg en los estudios M13-982 y M14-032, la tasa de SLT fue de 2%. Todos los eventos fueron de SLT de laboratorio (anormalidades de laboratorio que cumplieron ≥ 2 de los siguientes criterios con menos de 24 horas de separación: potasio >6 mmol/L, ácido úrico >476 $\mu\text{mol/L}$, calcio <1.75 mmol/L o fósforo >1.5 mmol/L) o fueron reportados como eventos de SLT y se presentaron en pacientes con uno o más ganglios linfáticos de ≥ 5 cm y/o ALC $\geq 25 \times 10^9/L$. Todos los eventos se resolvieron dentro de un plazo de 5 días. No se observó SLT con consecuencias clínicas tales como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

muerte súbita y/o crisis convulsivas en tales pacientes. Todos los pacientes presentaban CrCl ≥ 50 ml/min.

MURANO

En el estudio abierto aleatorizado de fase 3 (MURANO) la incidencia de SLT fue de 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que 77 de 389 pacientes hubieron sido enrolados en el estudio, el protocolo fue enmendado para incluir las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración” [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**]. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de aumento progresivo de Venclexta y se resolvieron dentro de un plazo de 2 días. Los 6 pacientes completaron la fase de aumento progresivo y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de Venclexta. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron la programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración” [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**]. Las tasas de anormalidades de laboratorio relevantes para el SLT de Grado ≥ 3 fueron las siguientes: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

Neutropenia*MURANO*

La neutropenia es un riesgo identificado con el tratamiento con Venclexta.

En el estudio MURANO se reportó neutropenia (de todos los grados) en 61% de los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab. Un 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentó interrupción de la administración y un 3% de los pacientes discontinuó la terapia con venetoclax a causa de neutropenia. Se reportó neutropenia de Grado 3 en 32% de los pacientes y neutropenia de Grado 4 en 26% de los pacientes. La duración mediana de la neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 8 días (rango: 1-712 días). Las complicaciones clínicas de la neutropenia incluyendo neutropenia febril, infecciones de Grado ≥ 3 e infecciones serias se presentaron con menor frecuencia en los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con las tasas reportadas en los pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril, 4% vs. 10%; infecciones de Grado ≥ 3 , 18% vs. 23%; infecciones serias, 21% vs. 24%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de otros fármacos sobre Venclexta

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, P-gp y BCRP, incrementó la C_{max} de venetoclax 2.3 veces y su AUC_{∞} 6.4 veces [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**]. El uso concomitante de Venclexta con inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina o ritonavir) está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo [ver **CONTRAINDICACIONES**].

Evite el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, fluconazol o verapamilo) con Venclexta al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Considere tratamientos alternativos. Si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, reduzca en al menos 50% la dosis inicial y las dosis de la fase de aumento progresivo de [venetoclax]. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades de Venclexta [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

Evite los productos de toronja, las naranjas de Sevilla y la carambola (“fruta estrella”) durante el tratamiento con Venclexta ya que dichos frutos contienen inhibidores de CYP3A.

En el caso de los pacientes que hayan completado la fase de aumento progresivo y estén con una dosis diaria estable de [venetoclax], reduzca la dosis de Venclexta en al menos 50% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A y en al menos 75% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A. Restablezca la dosis de Venclexta que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La administración concomitante de una dosis única de rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, incrementó la C_{max} de venetoclax en 106% y su AUC_{∞} en 78% [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

Evite el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de P-gp al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo; si es necesario usar un inhibidor de P-gp, monitoree atentamente al paciente en busca de signos de toxicidades.

Inductores de CYP3A

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

La administración concomitante una vez al día de rifampina, un inductor potente de CYP3A, redujo la C_{max} de venetoclax en 42% y su AUC_{∞} en 71%. Evite el uso concomitante de Venclexta con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina o hierba de San Juan) o con inductores moderados de CYP3A (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina). Considere tratamientos alternativos que produzcan menor inducción de CYP3A [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

Azitromicina

La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la C_{max} y el AUC_{∞} de venetoclax en 25% a 35%. No se necesita un ajuste de la dosis cuando venetoclax es administrado de manera concomitante con azitromicina.

Efectos de Venclexta sobre otros fármacos

Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina causó un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el AUC_{∞} de la R-warfarina y la S-warfarina. Puesto que venetoclax no fue administrado hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda que la razón normalizada internacional (INR) sea monitoreada atentamente en los pacientes que reciban warfarina.

Sustratos de P-gp

La administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con digoxina produjo un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y un incremento de 9% de su AUC_{∞} . Por lo tanto, la administración concomitante de sustratos de P-gp que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, everolimus y sirolimus) con Venclexta deberá evitarse. Si es necesario usar un sustrato de P-gp con un índice terapéutico estrecho, éste deberá tomarse al menos 6 horas antes de la toma de [venetoclax].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Reproducción, embarazo y lactancia

Estudios en animales han mostrado toxicidad embrionaria-fetal.

Datos obtenidos en animales

En estudios del desarrollo embrionario-fetal se administró Venclexta a hembras preñadas de ratón y conejo para evaluar los posibles efectos después de la implantación y en el desarrollo embrionario-fetal subsecuente durante los periodos respectivos de organogénesis. En ratones Venclexta estuvo asociado con un incremento de la pérdida posterior a la implantación y con disminución del peso

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

corporal fetal al ser administrado en dosis de 150 mg/kg/día (exposiciones maternas de aproximadamente 1.2 veces la exposición [AUC] observada en seres humanos con la dosis recomendada). En conejos Venclexta en dosis de 300 mg/kg/día produjo toxicidad materna pero no toxicidad fetal (exposiciones maternas de aproximadamente 0.2 veces la exposición [AUC] observada en seres humanos con la dosis recomendada). No se observó teratogenicidad en ratón o en conejo.

Reproducción

Prueba de embarazo

Las mujeres con capacidad reproductiva deberán sujetarse a una prueba de embarazo antes de iniciar la administración de Venclexta.

Métodos anticonceptivos

Las mujeres con capacidad reproductiva deberán usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Venclexta y durante al menos 30 días después de la última dosis de [venetoclax].

Fertilidad

Con base en hallazgos en animales, la fertilidad masculina podría verse afectada por el tratamiento con Venclexta [ver **DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**].

Embarazo

Venclexta no deberá usarse durante el embarazo.

No hay datos adecuados y bien controlados sobre el uso de Venclexta en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad embrionaria-fetal.

Lactancia

Se desconoce si venetoclax o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana.

No es posible descartar un riesgo para los recién nacidos y/o los infantes.

Se deberá discontinuar la lactancia durante el tratamiento con [venetoclax].

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Venclexta en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas.

En un estudio de toxicología juvenil se administró Venclexta a ratones en dosis de 10, 30 o 100 mg/kg/día por alimentación forzada de los 7 a los 60 días de edad. Los signos clínicos de toxicidad incluyeron disminución de la actividad, deshidratación, palidez de la piel y postura encorvada con ≥ 30 mg/kg/día. En

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

adición a lo anterior hubo mortalidad y efectos sobre el peso corporal con 100 mg/kg/día. Otro efecto relacionado con venetoclax fue el de disminución reversible de los linfocitos con ≥ 10 mg/kg/día; dicho efecto fue concordante con lo observado en ratones adultos y se consideró no adverso.

El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de Venclexta en ratones, 10 mg/kg/día, es de aproximadamente 0.06 veces la dosis clínica de 400 mg (con base en los mg/m²) para un niño de 20 kg.

Uso geriátrico

No se necesita un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada (de ≥ 65 años de edad). No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes menores de 65 años y los pacientes de ≥ 65 años de edad en términos de la seguridad o la eficacia en el estudio de combinación con rituximab o en los estudios de monoterapia.

Disminución de la función renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos con disminución de la función renal. No se necesita un ajuste de la dosis para los pacientes con disminución leve o moderada de la función renal (CrCl ≥ 30 ml/min) [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**]. No se ha determinado una dosis recomendada para los pacientes con disminución severa de la función renal (CrCl < 30 ml/min) o para los pacientes dializados.

Los pacientes con función renal reducida (CrCl < 80 ml/min) podrían necesitar una profilaxis y un monitoreo más intensivos para reducir el riesgo de SLT al iniciar tratamiento con Venclexta [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

Disminución de la función hepática

No se han completado estudios clínicos específicos en sujetos con disminución de la función hepática. No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con disminución leve o moderada de la función hepática [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**]. No se ha determinado una dosis recomendada para los pacientes con disminución severa de la función hepática.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y PARA USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios de los efectos de Venclexta sobre la capacidad para conducir y para usar maquinaria. La influencia de Venclexta sobre la capacidad para conducir y para usar maquinaria es nula o despreciable.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

No hay datos disponibles sobre abuso del fármaco y/o dependencia del fármaco para Venclexta.

SOBREDOSIS

Se han evaluado dosis diarias de hasta 1200 mg de Venclexta en los estudios clínicos. No ha habido experiencias de sobredosis en los estudios clínicos. Si se sospecha una sobredosis el tratamiento deberá consistir en medidas de apoyo generales.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Mecanismo de acción**

Venetoclax es un inhibidor de molécula pequeña potente, selectivo y oralmente biodisponible de la proteína antiapoptótica BCL-2 (BCL: linfoma de células B). Se ha demostrado la sobreexpresión de BCL-2 en diferentes neoplasias malignas hematológicas y de tumores sólidos y tal sobreexpresión ha sido implicada como un factor de resistencia a ciertos agentes terapéuticos. Venetoclax se une directamente al surco de unión a BH3 de BCL-2 desplazando a proteínas proapoptóticas que contienen al motivo BH3 (por ejemplo, BIM) para iniciar la permeabilización de la membrana mitocondrial externa (MOMP), la activación de caspasas y la muerte celular programada. En estudios preclínicos venetoclax ha demostrado actividad citotóxica en una variedad de neoplasias malignas hematológicas de las células B y de otros tipos.

FarmacodinamiaElectrofisiología cardíaca

El efecto de múltiples dosis de Venclexta en nivel de hasta 1200 mg una vez al día sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio abierto (sin enmascaramiento) de un solo brazo en 176 pacientes con CLL previamente tratada o con linfoma no Hodgkin (NHL). Venclexta careció de efecto sobre el intervalo QTc y no hubo una relación entre la exposición a venetoclax y el cambio del intervalo QTc.

FarmacocinéticaAbsorción

Después de múltiples administraciones orales, la concentración plasmática máxima de venetoclax fue alcanzada 5-8 horas después de la toma de la dosis. El AUC en el estado estacionario de venetoclax se incrementó de manera

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

proporcional dentro del rango de dosis de 150-800 mg. Bajo condiciones de administración con una comida baja en grasas, la media (\pm la desviación estándar) de la C_{max} de venetoclax en el estado estacionario fue de $2.1 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ y el AUC_{24} fue de $32.8 \pm 16.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ con la dosis de 400 mg una vez al día.

Efecto de los alimentos

La administración con una comida baja en grasas incrementó aproximadamente 3.4 veces la exposición a venetoclax y la administración con una comida con alto contenido de grasas incrementó 5.1-5.3 veces la exposición a venetoclax en comparación con las condiciones de ayuno. Venetoclax deberá administrarse junto con alimentos [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

Distribución

Venetoclax presenta una unión elevada a proteínas plasmáticas humanas al ser la fracción libre en plasma de <0.01 dentro de un rango de concentración de 1-30 μM (0.87-26 $\mu\text{g/ml}$). El cociente sangre-plasma medio fue de 0.57. La estimación poblacional para el volumen de distribución aparente (V_{dss}/F) de venetoclax fue de 256-321 L en pacientes.

Metabolismo

Estudios *in vitro* demostraron que venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4. Se identificó a M27 como un metabolito importante en el plasma siendo su actividad de inhibición de BCL-2 al menos 58 veces más baja que la de venetoclax en condiciones *in vitro*.

Eliminación

La estimación poblacional para la semivida de eliminación en la fase terminal de venetoclax fue de aproximadamente 26 horas. Después de una administración oral única de 200 mg de venetoclax marcado radiactivamente con ^{14}C en sujetos sanos, $>99.9\%$ de la dosis se recuperó en las heces y $<0.1\%$ de la dosis se excretó en la orina al cabo de 9 días. El venetoclax intacto representó 20.8% de la dosis radiactiva administrada excretada en las heces. La farmacocinética de venetoclax no cambia con el tiempo.

Poblaciones específicas

Edad, raza, sexo y peso

Con base en análisis farmacocinéticos poblacionales, la edad, la raza, el sexo y el peso no tienen efecto sobre la depuración de venetoclax.

Uso pediátrico

La farmacocinética de Venclexta no ha sido evaluada en pacientes menores de 18 años de edad [ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Disminución de la función renal

Con base en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 211 sujetos con disminución leve de la función renal ($\text{CrCl} \geq 60$ y < 90 ml/min), a 83 sujetos con disminución moderada de la función renal ($\text{CrCl} \geq 30$ y < 60 ml/min) y a 210 sujetos con función renal normal ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min), las exposiciones a venetoclax en los sujetos con disminución leve o moderada de la función renal son similares a las de los sujetos con función renal normal. No se ha estudiado la farmacocinética de venetoclax en sujetos con disminución severa de la función renal ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) o en sujetos dializados [ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**].

Disminución de la función hepática

Con base en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 69 sujetos con disminución leve de la función hepática, a 7 sujetos con disminución moderada de la función hepática y a 429 sujetos con función hepática normal, las exposiciones a venetoclax son similares en los sujetos con disminución leve y moderada de la función hepática y en los sujetos con función hepática normal. La disminución leve de la función hepática se definió como bilirrubina total normal y aspartato transaminasa (AST) por encima del límite superior del rango normal (ULN) o como bilirrubina total > 1.0 a 1.5 veces el ULN; la disminución moderada de la función hepática se definió como bilirrubina total > 1.5 a 3.0 veces el ULN y la disminución severa de la función hepática se definió como bilirrubina total > 3.0 veces el ULN. No se ha estudiado la farmacocinética de venetoclax en sujetos con disminución severa de la función hepática [ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**].

Interacciones medicamentosas*Inhibidores de CYP3A*

La administración concomitante una vez al día de 400 mg de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, P-gp y BCRP, durante 7 días en 11 pacientes con linfoma no Hodgkin (NHL) previamente tratados incrementó la C_{max} de venetoclax 2.3 veces e incrementó el AUC_{∞} 6.4 veces.

La administración concomitante una vez al día de 50 mg de ritonavir, un inhibidor potente de CYP3A, P-gp y OATP1B1/B3, durante 14 días en 6 sujetos sanos incrementó la C_{max} de venetoclax 2.4 veces e incrementó el AUC 7.9 veces.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante una vez al día de 600 mg de rifampina, un inductor potente de CYP3A, durante 13 días en 10 sujetos sanos redujo la C_{max} de venetoclax en 42% y redujo el AUC_{∞} en 71%.

*Inhibidores de OATP1B1/1B3, **la BCRP** y P-gp*

Venetoclax es un inhibidor in vitro de la gp-P, la BCRP y del OATP1B1. La administración concomitante de una dosis única de 600 mg de rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, en 11 sujetos sanos incrementó la C_{max} de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

venetoclax en 106% e incrementó el AUC_{∞} en 78%. En un estudio de interacciones farmacológicas, la administración de una única dosis de 100 mg de venetoclax con 0,5mg de digoxina, un sustrato de gp-P, dio lugar a un aumento del 35% en la C_{max} de la digoxina y un aumento del 9% en la AUC_{∞} de la digoxina. Se debe evitar la administración concomitante de venetoclax con sustratos de la gp-P, la BCRP con un índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina, dabigatrán, everolimus, sirolimus).

Si es necesario utilizar un sustrato de la gp-P o la BCRP con un índice terapéutico estrecho, se debe administrar con precaución. En el caso de utilizar un sustrato de la gp-P o la BCRP administrado de forma oral susceptible de inhibición en el tracto gastrointestinal (p. ej., dabigatrán etexilato), se debe separar su administración de la de venetoclax lo máximo posible para minimizar una posible interacción.

Se recomienda monitorizar la toxicidad asociada con estatinas cuando se utilice una estatina (sustrato de OATP1B1) de forma concomitante con venetoclax.

Azitromicina

La administración concomitante de 500 mg de azitromicina en el primer día seguidos de 250 mg de azitromicina durante 4 días en 12 sujetos sanos redujo la C_{max} y el AUC_{∞} de venetoclax en 25% a 35%.

Agentes reductores de los ácidos gástricos

Con base en un análisis farmacocinético poblacional, los agentes reductores de los ácidos gástricos (por ejemplo, los inhibidores de bombas de protones, los antagonistas de receptores H₂ y los antiácidos) no afectan la biodisponibilidad de venetoclax.

Secuestradores de ácidos biliares

No se recomienda la administración concomitante de secuestradores de ácidos biliares con venetoclax ya que puede reducir la absorción de venetoclax. Si se precisa administrar un secuestrador de ácidos biliares con venetoclax, se debe seguir la Ficha técnica del secuestrador para reducir el riesgo de interacción, y se debe administrar venetoclax al menos 4-6 horas después del secuestrador.

Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en tres voluntarios sanos, la administración de una dosis única de 400 mg de venetoclax con 5 mg de warfarina se tradujo en un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el AUC_{∞} de la R-warfarina y de la S-warfarina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con venetoclax.

Venetoclax no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana *in vitro* (Ames), no indujo aberraciones numéricas o estructurales en un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* que utilizó linfocitos de sangre periférica humana y no fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratón *in vivo* en dosis de hasta 835 mg/kg. El metabolito M27 fue negativo para actividad genotóxica en ensayos de Ames y de aberraciones cromosómicas *in vitro* y sus efectos en ratones fueron similares a los de venetoclax (disminución de los linfocitos y de la masa eritrocitaria) pero de menor magnitud, lo cual es concordante con su potencia farmacológica baja en condiciones *in vitro*.

Se llevaron a cabo estudios de la fertilidad y del desarrollo embrionario temprano en ratones macho y hembra. Tales estudios evaluaron el apareamiento, la fertilización y el desarrollo embrionario hasta la implantación. No hubo efectos de venetoclax sobre los ciclos estrales, el apareamiento, la fertilidad, los cuerpos lúteos, las implantaciones uterinas o los embriones vivos por camada con dosis de hasta 600 mg/kg/día (aproximadamente 2.8 veces [en los ratones macho] y 3.2 veces [en las hembras] la exposición [AUC] observada en seres humanos con la dosis recomendada). No obstante lo anterior, existe un riesgo para la fertilidad masculina humana con base en la toxicidad testicular (pérdida de células germinales) observada en perros con todos los niveles de dosis examinados (exposiciones de 0.5 a 18 veces la exposición [AUC] observada en seres humanos con la dosis recomendada). No se ha demostrado reversibilidad de este hallazgo.

Farmacología y/o toxicología en animales

Además de la pérdida de células germinales testiculares, otras toxicidades observadas en los estudios en animales con venetoclax incluyeron reducciones dependientes de la dosis de los linfocitos y de la masa eritrocitaria. Ambos efectos fueron reversibles después del cese de la administración de venetoclax y los linfocitos se recuperaron dentro de un periodo de 18 semanas después del tratamiento. Tanto las células B como las células T se vieron afectadas pero las disminuciones más significativas se presentaron en las células B. Las disminuciones de los linfocitos no estuvieron asociadas con infecciones oportunistas.

Venetoclax también causó necrosis de células individuales en diferentes tejidos incluyendo a los de la vesícula biliar y el páncreas exocrino sin que hubiese evidencia de alteración de la integridad tisular o de disfunción orgánica. Estos hallazgos fueron de magnitud mínima a leve. Después de un periodo de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

administración de 4 semanas y de un periodo de recuperación subsecuente de 4 semanas siguió habiendo una necrosis de células individuales de magnitud mínima en algunos tejidos y no se ha evaluado la reversibilidad después de periodos más largos de administración o de recuperación.

En adición a lo anterior, después de aproximadamente 3 meses de administración diaria en perros, venetoclax causó una coloración blanca progresiva del pelaje a causa de pérdida del pigmento melanina en el pelo. No se observaron cambios de la calidad del pelaje o de la piel, ni tampoco cambios en otros tejidos pigmentados que fueron examinados (por ejemplo, el iris y el fondo del ojo). No se ha evaluado la reversibilidad de los cambios del pelaje en perros.

ESTUDIOS CLÍNICOS

MURANO

MURANO fue un estudio aleatorizado (1:1), multicéntrico, abierto (sin enmascaramiento), de fase 3, que evaluó la eficacia y la seguridad de Venclexta en combinación con rituximab comparadas con las de bendamustina en combinación con rituximab en pacientes con CLL que habían recibido al menos una línea de terapia previa. Los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab completaron la programación de aumento progresivo de 5 semanas [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**] y recibieron 400 mg de Venclexta diariamente durante 2 años a partir del Día 1 del Ciclo 1 de rituximab en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La administración de rituximab se inició después de la fase de aumento progresivo de la dosis de 5 semanas en dosis de 375 mg/m² en el Ciclo 1 y de 500 mg/m² en los Ciclos 2-6. Cada ciclo fue de 28 días. Los pacientes a quienes se asignó aleatoriamente bendamustina + rituximab recibieron bendamustina en dosis de 70 mg/m² en los Días 1 y 2 de 6 ciclos y recibieron rituximab en la dosis antes descrita y siguiendo la programación antes descrita. Después de que se completaron 24 meses de tratamiento con venetoclax + rituximab se continuó dando seguimiento a los pacientes con un enfoque en la progresión de la enfermedad y la supervivencia global.

Se aleatorizó a 389 pacientes en total; 194 fueron asignados al brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab y 195 al brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab. Las características demográficas y de la enfermedad en la línea basal fueron similares en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab y en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab (**Tabla 5**).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Tabla 5. Características demográficas y basales en MURANO

Característica	Venclexta + rituximab (N = 194)	Bendamustina + rituximab (N = 195)
Edad, años; mediana (rango)	64.5 (28-83)	66 (22-85)
Raza blanca; %	96.8	96.7
Sexo masculino: %	70.1	77.4
Estado funcional ECOG; %		
0	57.2	55.7
1	42.3	43.3
2	0.5	1.0
Carga tumoral; %		
Conteo absoluto de linfocitos $\geq 25 \times 10^9/L$	66.5	68.7
Uno o más ganglios de ≥ 5 cm	45.7	47.6
Número de líneas de terapia previas; %		
Número mediano (rango)	1 (1-5)	1 (1-4)
1	57.2	60.0
2	29.4	22.1
≥ 3	13.4	17.9
Regímenes previos para la CLL		
Número mediano (rango)	1 (1-5)	1 (1-4)
Agentes alquilantes previos, %	93.3	95.4
Análogos de purinas previos, %	80.5	81.4
Anticuerpos contra CD20 previos, %	76.3	78.6
Inhibidores de ruta de receptor de células B previos, %	1.5	2.6
FCR, %	54.1	55.4
Refractarios a fludarabina, %	14.1	15.5
Subconjuntos de CLL, %		
Deleción 17p	26.6	27.2
Deleción 11q	35.3	37.9
Mutación de <i>TP53</i>	25.0	27.7
<i>IgVH</i> sin mutar	68.3	68.3
Tiempo desde el diagnóstico, años; mediana (rango)	6.44 (0.5-28.4)	7.11 (0.3-29.5)

FCR = fludarabina, ciclofosfamida, rituximab.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

El seguimiento mediano al momento del análisis era de 23.8 meses (rango: 0.0 a 37.4 meses).

El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por los investigadores usando los lineamientos del Grupo de Trabajo patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI-WG) actualizados por el Taller Internacional para la Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) (2008).

Los resultados de eficacia de MURANO se muestran en la **Tabla 6**. Las curvas de Kaplan-Meier para la PFS y para la supervivencia global (OS) se muestran en la Figura 1 y en la Figura 2, respectivamente.

Tabla 6. Resultados de eficacia de MURANO

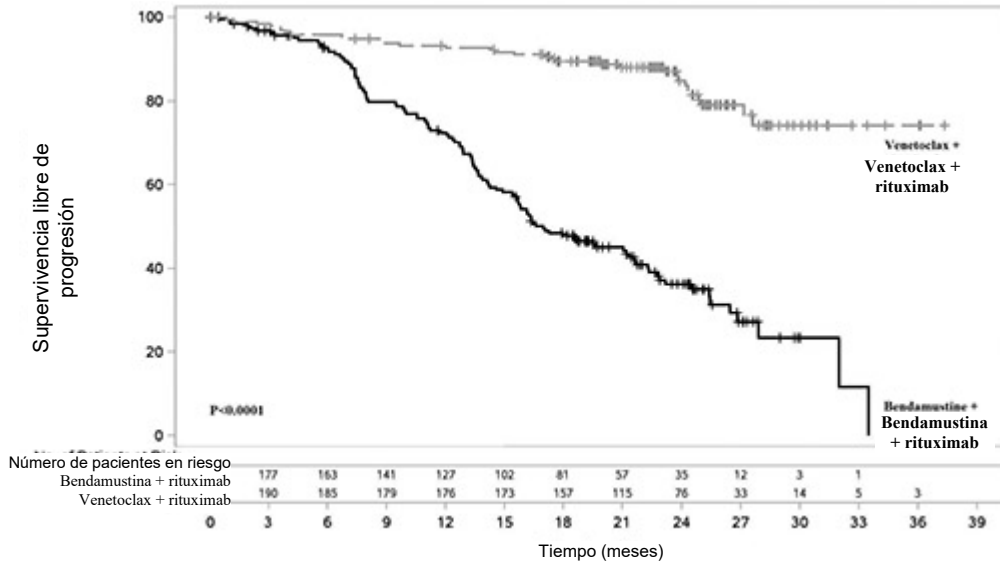
	Evaluación por el INV		Evaluación por el IRC	
	Venclexta + rituximab (N = 194)	Bendamustina + rituximab (N = 195)	Venclexta + rituximab (N = 194)	Bendamustina + rituximab (N = 195)
Supervivencia libre de progresión				
Número de eventos (%)	32 (16.5)	114 (58.5)	35 (18.0)	106 (54.4)
Progresión de la enfermedad	21	98	26	91
Eventos de muerte	11	16	9	15
Mediana, meses (CI de 95%)	No alcanzada	17.0 (15.5, 21.6)	No alcanzada	18.1 (15.8, 22.3)
HR (CI de 95%)	0.17 (0.11, 0.25)		0.19 (0.13, 0.28)	
Valor de p ^a	p <0.0001		p <0.0001	
Estimación a 12 meses, % (CI de 95%)	92.7 (89.1, 96.4)	72.5 (65.9, 79.1)	91.2 (87.2, 95.2)	74.1 (67.6, 80.7)
Estimación a 24 meses, % (CI de 95%)	84.9 (79.1, 90.6)	36.3 (28.5, 44.0)	82.8 (76.6, 88.9)	37.4 (29.4, 45.4)
Tasa de respuesta				
ORR, % (CI de 95%)	93.3 (88.8, 96.4)	67.7 (60.6, 74.2)	92.3 (87.6, 95.6)	72.3 (65.5, 78.5)
CR+CRi, (%)	26.8	8.2	8.2	3.6
nPR, (%)	3.1	6.2	1.5	0.5
PR, (%)	63.4	53.3	82.5 ^b	68.2 ^b

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Supervivencia global				
Número de muertes (%)	15 (7.7)	27 (13.8)	NA	NA
HR (CI de 95%)	0.48 (0.25, 0.90)		NA	
Tiempo a la siguiente terapia contra la leucemia				
Número de eventos (%)	23 (11.9)	83 (42.6)	NA	NA
Mediana (meses)	No alcanzada	26.4	NA	NA
HR (CI de 95%)	0.19 (0.12, 0.31)		NA	
Supervivencia libre de eventos				
Número de eventos (%)	33 (17.0)	118 (60.5)	NA	NA
Mediana (meses)	No alcanzada	16.4	NA	NA
HR (CI de 95%)	0.17 (0.11, 0.25)		NA	
<p>CI = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRi = remisión completa con recuperación incompleta de la médula ósea; INV = investigador; IRC = comité de revisión independiente; MRD = enfermedad residual mínima; NA = no disponible; nPR = remisión parcial ganglionar; ORR = tasa de respuesta global (CR + CRi + nPR + PR); PR = remisión parcial; HR = razón de riesgos.</p> <p>^a Prueba log-rank estratificada.</p> <p>^b La discrepancia entre la tasa de CR según la evaluación por el IRC y la tasa de CR según la evaluación por el investigador se debió a la interpretación de la adenopatía residual en las tomografías computarizadas. Dieciocho pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab y 3 pacientes del brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab presentaron médula ósea negativa y ganglios linfáticos de <2 cm.</p>				

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

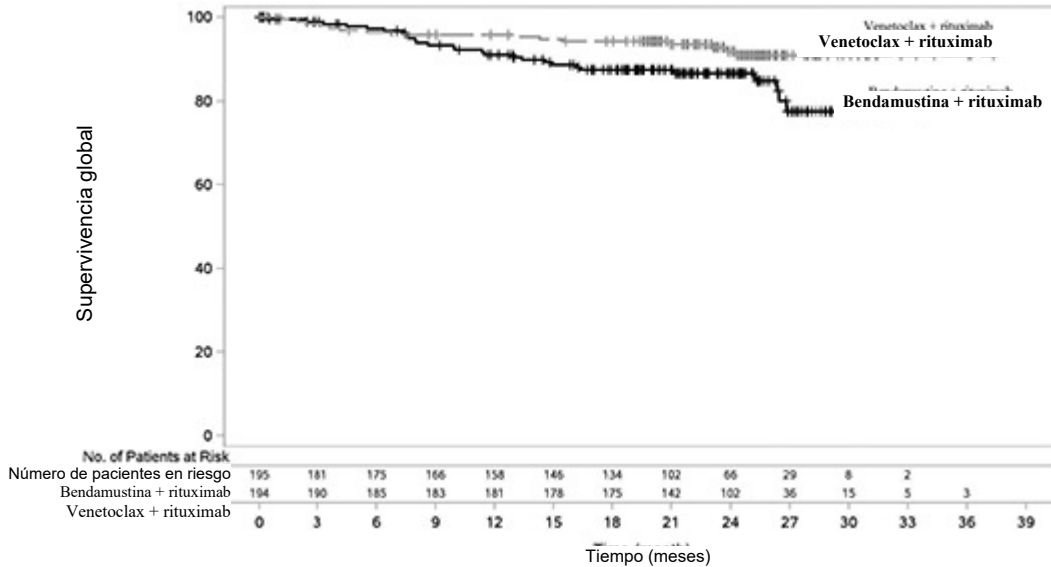
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (población ITT) en MURANO



Al momento del análisis primario (fecha de corte de los datos: 8 de mayo de 2017), 65 pacientes completaron el régimen de tratamiento de 24 meses con venetoclax + rituximab sin presentar progresión y 78 pacientes seguían recibiendo venetoclax (y llevaban más de 18 meses de tratamiento). De los 65 pacientes que se mantuvieron libres de progresión al cabo de 24 meses, sólo 2 presentaron progresión después de completar el tratamiento. Doce pacientes tuvieron una visita de seguimiento a los 3 meses y se mantenían libres de progresión. De los 12 pacientes en cuestión, 5 también fueron evaluados en el seguimiento a 6 meses y se mantenían libres de progresión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (población ITT) en MURANO



La enfermedad residual mínima (MRD) fue evaluada usando reacción en cadena de la polimerasa con oligonucleótidos específicos para el alelo (ASO-PCR) y citometría de flujo. El punto de corte para un estatus negativo fue de una célula de CLL por cada 10^4 leucocitos. Hubo disponibles datos de la MRD en la sangre periférica para casi todos los pacientes (187/194 en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab vs. 179/195 en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab) y hubo datos de la MRD en la médula ósea disponibles para un subconjunto de los pacientes (74/194 en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab vs. 41/195 en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab). Se observó una tasa de negatividad de MRD en la sangre periférica —determinada en cualquier momento durante el estudio— de 84% (162/194) en los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab vs. 23% (45/195) en los pacientes del brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab. La tasa de negatividad de MRD en la médula ósea fue de 27.3% (53/194 pacientes) en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab vs. 1.5% (3/195 pacientes) en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab. En la evaluación de la respuesta realizada a los 9 meses, la tasa de negatividad de MRD en la sangre periférica fue de 62.4% en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab vs. 13.3% en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab y esta tasa se mantuvo en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab durante un mínimo de 9 meses adicionales (59.8% en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab vs. 5.1% en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab en la última visita para la cual hubo datos completos disponibles antes de la fecha de corte de los datos clínicos). La tasa de negatividad de MRD en la médula ósea fue de 27.3% (53/194

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

pacientes) en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab vs. 1.5% (3/195 pacientes) en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

El beneficio en términos de la PFS brindado por venetoclax + rituximab en comparación con el tratamiento con bendamustina + rituximab se observó en todos los subgrupos examinados. Los análisis de la PFS por subgrupos preespecificados se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Análisis por subgrupos de la PFS (evaluada por el investigador) en MURANO

Subgrupo	Venclexta + rituximab		Bendamustina + rituximab		Razón de riesgos (CI de 95%)
	N	Mediana (meses)	N	Mediana (meses)	
Deleción 17p					
Tipo silvestre	127	NR	123	21.4	0.19 (0.12, 0.32)
Con deleción	46	NR	46	15.4	0.13 (0.05, 0.29)
Edad					
<65 años	97	NR	89	15.4	0.11 (0.06, 0.21)
≥65 años	97	NR	106	21.7	0.24 (0.14, 0.41)
<75 años	165	NR	171	16.4	0.17 (0.11, 0.26)
≥75 años	29	NR	24	22.9	0.23 (0.08, 0.64)
Líneas de terapia previas					
1	111	NR	117	16.6	0.14 (0.08, 0.24)
>1	83	NR	78	17.0	0.24 (0.13, 0.42)
Enfermedad voluminosa					
<5 cm	100	NR	97	17.0	0.13 (0.07, 0.24)
≥5 cm	84	NR	88	15.7	0.24 (0.14, 0.40)
Estatus de <i>IgVH</i>					
Con mutación	53	NR	51	22.9	0.11 (0.04, 0.31)
Sin mutación	123	NR	123	15.7	0.16 (0.10, 0.24)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

					0.26)
Refractarios vs. recidivantes con la terapia más reciente					0.32 (0.15, 0.70)
Refractarios	30	NR	29	13.6	
Recidivantes	164	NR	166	18.6	0.14 (0.09, 0.23)
NR = no alcanzada.					

Resultados Reportados por el Paciente (PROs)

Calidad de Vida Relacionada con la Salud (HRQoL)

La HRQoL fue evaluada usando el Inventario de Síntomas del Centro M. D. Anderson (MDASI), el Cuestionario Central de Calidad de Vida de 30 Reactivos de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) y el módulo asociado de éste para la CLL (EORTC QLQ-CLL16). Un error en la Programación de Evaluaciones del protocolo que hizo que faltaran evaluaciones durante el Día 1 del inicio de la administración en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab limitó de manera significativa el tamaño de la población evaluable en términos de los PROs. Para evaluar qué tan generalizable era la población limitada del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab que era evaluable en términos de los PROs, se utilizó un resumen de las características basales de la población evaluable en términos de los PROs y de la población ITT (ITT = intención de tratamiento) para confirmar que los síntomas relacionados con la enfermedad y los síntomas relacionados con el tratamiento fuesen similares en la línea basal en ambos grupos. Los pacientes de ambos brazos mantuvieron sus puntajes de HRQoL en los tres cuestionarios al final del ciclo de tratamiento y durante el seguimiento; no obstante, estos datos deberán interpretarse con precaución debido a lo limitado de la población evaluable en términos de los PROs.

M13-982

El Estudio M13-982 fue un estudio multicéntrico, de un solo brazo, abierto (sin enmascaramiento), de 107 pacientes con CLL previamente tratada que presentaban delección 17p. Un 65.4% de los pacientes era de sexo masculino y un 97.2% era de raza blanca. La edad mediana era de 67 años (rango: 37-85 años) y el tiempo mediano desde el diagnóstico era de 6.8 años (rango: 0.1 a 32 años; N = 106). El número mediano de tratamientos previos contra la CLL era de 2 (rango: 1-10 tratamientos). En la línea basal un 53.3% de los pacientes presentaba uno o más ganglios de ≥ 5 cm y 50.5% de los pacientes presentaba un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$. El estatus funcional ECOG en la línea basal era de 0 en 39.3% de los pacientes, de 1 en 52.3% de los pacientes y de 2 en 8.4% de los pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

De los pacientes, 37.4% (34/91) era refractario a fludarabina, 81.1% (30/37) portaba el gen *IGHV* sin mutaciones y 23.8% (19/80) presentaba la delección 11q.

Los pacientes recibieron Venclexta por medio de una programación de aumento progresivo semanal iniciando con 20 mg y pasando a 50 mg, 100 mg, 200 mg y finalmente 400 mg una vez al día. Los pacientes continuaron recibiendo 400 mg de Venclexta por la vía oral una vez al día hasta que presentaron progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tiempo mediano bajo tratamiento al momento de la evaluación fue de 12.1 meses (rango: 0-21.5 meses).

El criterio de valoración de eficacia primario fue la tasa de respuesta global (ORR) evaluada por un IRC usando los lineamientos del NCI-WG actualizados por el IWCLL (2008). Los resultados de eficacia se proporcionan en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Resultados de eficacia del Estudio M13-982

	Evaluación por el IRC (N = 107)^a	Evaluación por el investigador (N = 107)^a
ORR, % (CI de 95%)	79.4 (70.5, 86.6)	73.8 (64.4, 81.9)
CR + CRi (%)	7.5	15.9
nPR (%)	2.8	3.7
PR (%)	69.2	54.2
DOR, % (CI de 95%) Estimación a los 12 meses	84.7 (74.5, 91.0)	89.1 (79.2, 94.4)

^a Un paciente no portaba la delección 17p.
 CI = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRi = remisión completa con recuperación incompleta de la médula ósea; DOR = duración de la respuesta; IRC = comité de revisión independiente; nPR = remisión parcial ganglionar; ORR = tasa de respuesta global (CR + CRi + nPR + PR); PR = remisión parcial.

La MRD fue evaluada usando citometría de flujo en 45 pacientes que alcanzaron remisión completa (CR), remisión completa con recuperación incompleta de la médula ósea (CRi) o remisión parcial (PR) con enfermedad remanente limitada con el tratamiento con Venclexta de un total de 107. El punto de corte para un estatus negativo fue de una célula de CLL por 10^4 leucocitos en la muestra (es decir, un valor de MRD $<10^{-4}$ se consideró negativo para MRD). Un 17% (18/107) de los pacientes fue negativo para MRD en la sangre periférica y 6 de tales pacientes también fueron negativos para MRD en la médula ósea.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Hubo 73 pacientes que completaron la evaluación del Estado de Salud Global (GHS) y 76 pacientes que completaron tanto la evaluación del Funcionamiento Emocional (EF) como la evaluación del Funcionamiento Social (SF) del cuestionario EORTC QLQ-C30 en la línea basal y en la Semana 24. Hubo 74 pacientes que completaron la evaluación del Funcionamiento de Rol (RF) en la línea basal y en la Semana 24 y 77 pacientes que completaron la evaluación en la escala de síntomas de fatiga en la línea basal y en la Semana 24. Después del tratamiento con [venetoclax], los pacientes mostraron mejoría del GHS (16%), del EF (10.6%), del SF (17.1%), del RF (16.2%) y del puntaje de síntomas de fatiga (17.5%) en la Semana 24. Las mejoras de dichas medidas se observaron ya en la Semana 4.

M12-175

El Estudio M12-175 fue un estudio multicéntrico y abierto (sin enmascaramiento) que enroló a pacientes con CLL previamente tratada incluyendo a pacientes con deleción 17p. La eficacia fue evaluada en 57 pacientes que habían recibido una dosis diaria de 400 mg tras completar una programación de aumento progresivo. De los 57 pacientes, un 75.4% era de sexo masculino y un 91.2% era de raza blanca. La edad mediana era de 66 años (rango: 42-84 años) y el tiempo mediano desde el diagnóstico era de 9 años (rango: 1.1-27.3 años). El número mediano de tratamientos previos contra la CLL era de 3 (rango: 1-11 tratamientos). En la línea basal, 66.7% de los pacientes presentaba uno o más ganglios de ≥ 5 cm y 35.1% de los pacientes presentaba un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$. El estatus funcional ECOG en la línea basal era de 0 para 45.5% de los pacientes, de 1 para 52.7% de los pacientes y de 2 para 1.8% de los pacientes (el puntaje ECOG faltó para 2 pacientes.)

De los pacientes, 75.4% era refractario a fludarabina, 65.6% (21/32) portaba el gen *IGHV* sin mutaciones, 30.4% (17/56) presentaba la deleción 11q y 21.4% (12/56) presentaba la deleción 17p.

Los pacientes continuaron recibiendo 400 mg de Venclexta como monoterapia por la vía oral una vez al día hasta que presentaron progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tiempo mediano bajo tratamiento al momento de la evaluación fue de 11.5 meses (rango: 0.5-34.1 meses).

La tasa de respuesta global y la duración de la respuesta (DOR) fueron evaluadas por los investigadores y por un IRC usando los lineamientos del NCI-WG actualizados por el IWCLL (2008). Los resultados de eficacia se proporcionan en la **Tabla 9**.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Tabla 9. Resultados de eficacia del Estudio M12-175

	Evaluación por el IRC N = 57	Evaluación por el investigador N = 57
ORR, % (CI de 95%)	73.7 (60.3, 84.5)	80.7 (68.1, 90.0)
CR + CRi (%)	7.0	12.3
nPR (%)	0	3.5
PR (%)	66.7	64.9
DOR, % (CI de 95%) Estimación a 12 meses	88.8 (67.5, 96.5)	96.6 (77.9, 99.5)
CI = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRi = remisión completa con recuperación incompleta de la médula ósea; DOR = duración de la respuesta; IRC = comité de revisión independiente; nPR = remisión parcial ganglionar; ORR = tasa de respuesta global (CR + CRi + nPR + PR); PR = remisión parcial.		

M14-032

El Estudio M14-032 fue un estudio abierto (sin enmascaramiento) multicéntrico que evaluó la eficacia de Venclexta en pacientes con CLL que habían sido tratados previamente con —y presentaron progresión durante o después de la administración de— ibrutinib (Brazo A) o idelalisib (Brazo B). Los pacientes recibieron una dosis diaria de 400 mg de Venclexta después de completar la programación de aumento progresivo. Los pacientes continuaron recibiendo Venclexta en dosis de 400 mg una vez al día hasta que se observó progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La eficacia fue evaluada por los investigadores y por un IRC de conformidad con los lineamientos del NCI-WG actualizados por el IWCLL (2008). Las evaluaciones de la respuesta se realizaron al cabo de 8 y de 24 semanas y cada 12 semanas en lo sucesivo para los 64 pacientes de la cohorte principal, mientras que los pacientes que fueron enrolados en la expansión se sometieron a evaluación de la enfermedad en la Semanas 12 y 36.

Se enroló a un total de 127 pacientes en el estudio, 64 de ellos en la cohorte principal (43 con tratamiento previo con ibrutinib, 21 con tratamiento previo con idelalisib) y 63 en una cohorte de expansión (48 con tratamiento previo con ibrutinib, 15 con tratamiento previo con idelalisib). La edad mediana era de 66 años (rango: 28-85 años), un 70% era de sexo masculino y un 92% era de raza blanca. El tiempo mediano desde el diagnóstico era de 8.3 años (rango: 0.3-18.5

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

años; N = 96). El número mediano de tratamientos previos contra la CLL era de 4 (rango: 1-15 tratamientos). En la línea basal, 41% de los pacientes presentaba uno o más ganglios de ≥ 5 cm y 31% de los pacientes presentaba un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$.

Los datos de eficacia se presentan con una fecha de corte de los datos del 31 de enero de 2017. La eficacia evaluada por el investigador (N = 108) incluyó a los 64 pacientes de la cohorte principal (para los cuales se contaba con más de 24 semanas de evaluación), a 37 pacientes de la cohorte de expansión para los cuales se contaba con la evaluación de la Semana 36 y a 7 pacientes que habían presentado progresión antes de la evaluación de la Semana 36. Los resultados de eficacia evaluados por el IRC (N = 97) incluyeron a 64 pacientes de la cohorte principal y a 33 pacientes de la cohorte de expansión.

Los resultados de eficacia para los 108 pacientes evaluados por el investigador y para los 97 pacientes evaluados por el IRC se muestran en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Resultados de eficacia del Estudio M14-032

	Evaluación por el IRC N = 97	Evaluación por el investigador N = 108
ORR, % (CI de 95%)	73.2 (63.2, 81.7)	65.7 (56.0, 74.6)
CR + CRi (%)	1.0	9.3
nPR (%)	0	1.9
PR (%)	72.2	54.6
DOR, % (CI de 95%)	N = 71	N = 71
Estimación a los 6 meses	96.8 (87.6, 99.2)	95.5 (86.8, 98.5)
Estimación a los 12 meses	NA	85.2 (72.0, 92.4)
Tiempo a la primera respuesta, mediana, meses (rango)	2.5 (1.0-8.9)	2.5 (1.6, 14.9)
CI = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRi = remisión completa con recuperación incompleta de la médula ósea; DOR = duración de la respuesta; IRC = comité de revisión independiente; nPR = remisión parcial ganglionar; ORR = tasa de respuesta global (CR + CRi + nPR + PR); PR = remisión parcial.		

La duración mediana del tratamiento con Venclexta para los 127 pacientes con evaluación realizada por el investigador fue de 10.2 meses (rango: 0.1 a 25.6 meses). La duración mediana del tratamiento con Venclexta para los 97 pacientes con evaluación realizada por el IRC fue de 12.3 meses (rango: 0.1 a 25.6 meses).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

La tasa de negatividad para MRD en la sangre periférica para los 127 pacientes fue de 30% (29/127) incluyendo a 5 pacientes que alcanzaron negatividad para MRD en la médula ósea.

ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 30°C.

PRESENTACIÓN

Concentración de los comprimido	Descripción del comprimido
10 mg	Comprimido con recubrimiento pelicular de forma redonda y biconvexa de color amarillo pálido con una letra "V" en bajorrelieve en uno de sus lados y el número "10" en el otro lado.
50 mg	Comprimido con recubrimiento pelicular de forma oblonga y biconvexa de color beige con una letra "V" en bajorrelieve en uno de sus lados y el número "50" en el otro lado.
100 mg	Comprimido con recubrimiento pelicular de forma oblonga y biconvexa de color amarillo pálido con una letra "V" en bajorrelieve en uno de sus lados y el número "100" en el otro lado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

- Venclexta se suministra en una caja de cartón con la dosis mensual para el tratamiento de inicio. Cada caja de cartón contiene X 4 blísteres semanales en sobre:

Semana 1 (blíster amarillo): X ~~44~~ Comprimidos Recubiertos de 10 mg cada uno.

Semana 2 (blíster rosado): X ~~7~~ Comprimidos Recubiertos de 50 mg cada uno.

Semana 3 (blíster celeste): X ~~7~~ Comprimidos Recubiertos de 100 mg cada uno.

Semana 4 (blíster violeta): X ~~44~~ Comprimidos Recubiertos de 100 mg cada uno.

Además, contiene folleto de información al paciente más una guía de inicio rápido de la terapia.

- Venclexta se suministra en estuche de cartulina con un blíster de cartón color amarillo, el cual contiene X ~~44~~ comprimidos recubiertos de 10 mg y un folleto de información al paciente.
- Venclexta se suministra en estuche de cartulina con un blíster de cartón color rosado, el cual contiene X ~~7~~ comprimidos recubiertos de 50 mg y un folleto de información al paciente.
- Venclexta se suministra en caja de cartón con un frasco plástico, el cual contiene X ~~420~~ comprimidos recubiertos de 100 mg y un folleto de información al paciente.