

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

---

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

Venetoclax

**NOMBRE COMERCIAL**

Venclexta

**INDICACIONES**

Venclexta está indicado para el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) con deleción 17p que han recibido al menos una terapia anteriormente (ver **ESTUDIOS CLINICOS**).

**DESCRIPCIÓN EL PRODUCTO**

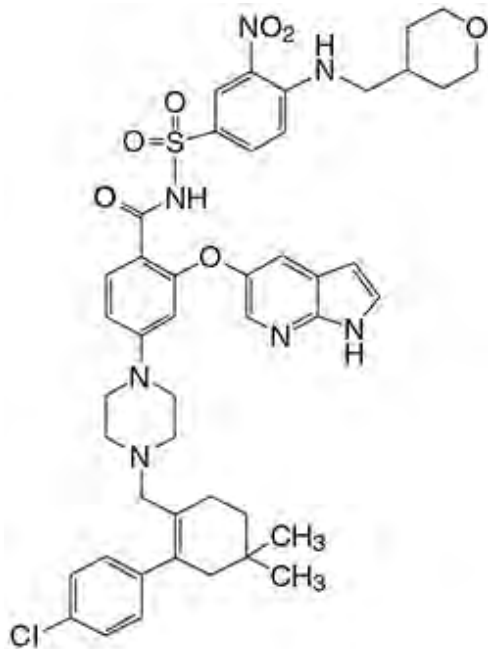
Venclexta comprimidos recubiertos para administración oral se suministra como comprimidos de color amarillo pálido o beige que contienen 10, 50 ó 100 mg de venetoclax como principio activo. Cada comprimido también contiene los siguientes ingredientes inactivos: **(colocar listado cualitativo de excipientes 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  $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$  y peso molecular de 868.44. Venetoclax tiene muy baja solubilidad en agua.

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

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-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-yloxy)benzamida) y tiene la siguiente estructura química:

**DOSIS Y ADMINISTRACION****Guías de Dosificación**

Venclexta se debe tomar oralmente una vez al día hasta que se observe progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se debe instruir al paciente que debe tomar Venclexta comprimidos recubiertos con una comida y agua aproximadamente a la misma hora cada día. Venclexta comprimidos recubiertos se debe tragar entero y no se debe masticar, triturar o partir antes de tragarla.

**Régimen Recomendado de Dosificación**

La dosis de inicio de Venclexta es 20 mg una vez al día por 7 días. La dosis de Venclexta se debe administrar de acuerdo a un programa de aumento hasta la dosis recomendada diaria de 400 mg en un período de 5 semanas como se muestra en la **Tabla 1**. El programa de aumento de la dosificación de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga tumoral (citoreducción) y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

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

---

**Tabla 1. Programa de dosificación para la Fase de Aumento**

<b>Semana</b>	<b>Dosis Diaria de Venetoclax</b>
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 en adelante	400 mg

**Dosis Omitidas**

Si el paciente omite una dosis de Venclexta dentro de 8 horas del tiempo en que normalmente la toma, el paciente debe tomar la dosis omitida tan pronto sea posible y reanudar el programa de dosificación diaria normal. Si un paciente omite una dosis por más de 8 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida y retomar el programa de dosificación usual el día siguiente.

Si el paciente vomita después de la dosificación, no se debe tomar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora acostumbrada.

**Evaluación de Riesgo para el Síndrome de Lisis Tumoral**

Venclexta puede causar rápida reducción del tumor y por lo tanto tiene un riesgo de SLT en la fase de aumento de 5 semanas. Los cambios en los electrolitos, consistentes con el SLT que requieren manejo inmediato pueden suceder a partir de 6 – 8 horas después de la primera dosis de Venclexta y en cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo basado en múltiple factores incluyendo comorbilidades. Los pacientes con alta carga tumoral (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro  $\geq 5$  cm o un recuento absoluto de linfocitos alto [RAL  $\geq 25 \times 10^9/L$ ]) están en alto riesgo de SLT cuando inicien Venclexta. La función renal disminuida (depuración de creatinina [CrCl]  $< 80$  mL/min) adicionalmente aumenta el riesgo. El riesgo puede disminuir a medida que disminuye la carga tumoral con el tratamiento con Venclexta (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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

---

Realizar evaluaciones de carga tumoral, incluyendo evaluaciones radiográficas (p. ej. Tomografías computarizadas). Hacer análisis de química sanguínea (creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo y calcio) en todos los pacientes y corregir las anormalidades preexistentes antes de la iniciación del tratamiento con Venclexta.

### Profilaxis para el Síndrome de Lisis Tumoral

Seguir las medidas de profilaxis listadas abajo. Emplear medidas más intensas (incluida la hospitalización) a medida que el riesgo total aumenta;

- Hidratación: Asegurar una adecuada hidratación antes de iniciar la terapia con Venclexta y a través de la fase de aumento, especialmente el primer día de cada aumento de dosis. Administrar líquidos intravenosos como se indica, con base en el riesgo total de SLT o en aquellos que no pueden mantener una adecuada hidratación oral.
- Agentes anti hiperuricémicos: Administrar agentes reductores del ácido úrico (p.ej., alopurinol) a los pacientes con niveles de ácido úrico elevados o en riesgo de SLT. Empezar 2-3 días antes de la iniciación de Venclexta; considerar continuar en la fase de aumento.
- Exámenes de laboratorio:
  - Pre-dosis: Para todos los pacientes, hacer pruebas de química sanguínea antes de iniciar Venclexta para evaluar la función renal y corregir las anormalidades preexistentes. Volver a hacer pruebas de química sanguínea antes de iniciar cada aumento de dosis subsecuente de Venclexta.
  - Post-dosis: Para los pacientes con riesgo de SLT, monitorear la química sanguínea a las 6-8 horas y a las 24 horas después de iniciar Venclexta. Corregir pronto las anomalías electrolíticas. No administrar la siguiente dosis hasta que se hayan evaluado los resultados de la química sanguínea de las últimas 24 horas. Seguir el mismo programa de monitoreo cuando inicie cada aumento subsecuente de dosis.
- Hospitalización: Con base en la evaluación médica, algunos pacientes, en especial aquellos con gran riesgo de SLT, pueden requerir hospitalización el día de la primera dosis de Venclexta para profilaxis más intensa y monitoreo en las primeras 24 horas. Considerar la hospitalización para las dosis de aumento subsiguientes, basado en el análisis de riesgo (ver **USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS**).

### Modificación De la Dosis con base en la Toxicidad

Se puede requerir suspender o reducir la dosis. Para los pacientes que hayan suspendido la dosis por más de 1 semana durante las primeras 5 semanas de la fase de aumento o más de 2 semanas en la dosis diaria de 400 mg, se debe re evaluar el riesgo de SLT para determinar si es necesaria la reiniciación con una dosis reducida. (p.ej., todos o algunos niveles del programa de aumento) (Ver **Régimen de Dosis Recomendado, Evaluación de Riesgo para el Síndrome**

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

---

**de Lisis Tumoral, y Profilaxis para la Evaluación de Riesgo de Síndrome de Lisis Tumoral).**

Modificación de la Dosis para el Síndrome de Lisis Tumoral

Si un paciente tiene cambios en la química sanguínea sugestivos de SLT, detener la dosis de Venclexta del día siguiente. Si se normaliza dentro de las 24-48 horas de la última dosis, retomar el tratamiento con Venclexta a la misma dosis.

Para eventos clínicos del SLT o cambios en la química sanguínea que requieran más de 48 horas para su resolución, retomar el tratamiento en una dosis reducida (ver **Tabla 2**). Cuando se reanude el tratamiento con Venclexta después de una interrupción debida al SLT, seguir las instrucciones para **Profilaxis para el Síndrome de Lisis Tumoral**.

Modificación de la Dosis por Otros tipos de Toxicidad

Detener el tratamiento con Venclexta para cualquier grado no-hematológico 3 o 4, neutropenia grado 3 o 4 con infección o fiebre, o toxicidad hematológica grado 4, excepto linfopenia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se puede administrar Venclexta si está clínicamente indicado, para reducir los riesgos de infección asociados con neutropenia, factor estimulador de los granulocitos (G-CSF). Una vez la toxicidad se lleve a grado 1 o al nivel de la línea base, se puede retomar la terapia con Venclexta a la misma dosis.

Si la toxicidad vuelve a suceder y para cualquier aparición subsecuente, seguir las guías de reducción de dosis de la **Tabla 2** cuando se reinicie el tratamiento con Venclexta después de su resolución. Puede hacerse una mayor reducción de dosis a discreción del médico.

Para pacientes que requieren reducciones de dosis menores de 100 mg por más de 2 semanas, considerar interrumpir el tratamiento con Venclexta.

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

---

**Tabla 2. Modificación de la Dosis por Toxicidad Durante el tratamiento con Venclexta**

Dosis en la Interrupción, mg	Dosis de Reinicio, mg <sup>a</sup>
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

<sup>a</sup> Continuar la dosis reducida por 1 semana antes de aumentar la dosis.

**Modificaciones de la Dosis por Uso con inhibidores de la CYP3A**

El uso concomitante de Venclexta con inhibidores fuertes o moderados de la CYP3A aumenta la exposición de venetoclax y puede aumentar el riesgo de SLT en la iniciación y durante la fase de aumento. El uso concomitante de Venclexta con inhibidores Fuertes de la CYP3A está contraindicado en la iniciación y durante la fase de aumento. (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Evitar el uso concomitante de Venclexta con inhibidores moderados de la CYP3A en la iniciación y durante la fase de aumento. Considerar tratamientos alternativos. Si se debe usar un inhibidor moderado de la CYP3A, reducir al menos en un 50% ~~de~~ las dosis de inicio y de aumento de Venclexta. Monitorear a los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad (ver **Modificaciones de la Dosis Con Base en la Toxicidad**).

Para los pacientes que han finalizado la fase de aumento y que están con una dosis diaria estable de Venclexta, reducir al menos en un 50% ~~de~~ la dosis de Venclexta cuando se use concomitantemente con inhibidores moderados de la CYP3A y cuatro veces cuando se use concomitantemente con inhibidores fuertes de la CYP3A. Monitorear a los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad. Reanudar la dosis de Venclexta que se usó antes de comenzar con el inhibidor de la CYP3A, 2 a 3 días después de suspender dicho inhibidor (ver **Modificaciones de la Dosis Con Base en la Toxicidad e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

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

---

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

El uso concomitante de Venclexta con inhibidores fuertes de la CYP3A está contraindicado al inicio y durante la fase de aumento (ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

**Uso concomitante con preparados que contengan hierba de San Juan****ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****Síndrome de Lisis Tumoral**

En pacientes con LLC previamente tratados y con alta carga tumoral ha ocurrido el Síndrome de Lisis Tumoral, incluyendo eventos fatales cuando fueron tratados con Venclexta (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Venclexta puede causar reducción rápida del tumor, y por lo tanto posee un riesgo para SLT en la fase inicial de aumento de 5 semanas. A partir de las 6-8 horas posteriores a la primera dosis de Venclexta y en cada incremento de dosis, pueden ocurrir cambios en los electrolitos consistentes con SLT que requieren un rápido manejo.

El riesgo de SLT es un continuo basado en múltiple factores incluyendo comorbilidades. Los pacientes con alta carga tumoral (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro  $\geq 5$  cm o un recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $\geq 25 \times 10^9/L$ ) están en alto riesgo de SLT cuando inicien Venclexta. La función renal disminuida (depuración de creatinina [CrCl]  $< 80$  mL/min) adicionalmente aumenta el riesgo. Se deben evaluar los pacientes para el riesgo y deben recibir la profilaxis adecuada para SLT, incluyendo hidratación y anti hiperuricémicos. Se debe monitorear la química sanguínea y manejar las anomalías rápidamente. Interrumpir la dosificación si se requiere. Emplear más medidas intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) a medida que el riesgo total aumente. (Ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

El uso concomitante de Venclexta con inhibidores fuertes o moderados de la CYP3A aumenta la exposición de Venclexta y puede aumentar el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de aumento (ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

**Neutropenia**

Ha ocurrido neutropenia Grado 3 o 4 en pacientes tratados con Venclexta (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Monitorear los recuentos sanguíneos completos durante el periodo de tratamiento. Se recomienda la interrupción o reducción de

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

---

las dosis en neutropenia severa. Considerar medidas de soporte incluyendo antimicrobianos para cualquier signo de infección y el uso profiláctico de factores de crecimiento (p.ej., G-CSF) (Ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACION, CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

**Inmunización**

La seguridad y eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante o posterior a la terapia con Venclexta no ha sido estudiada. No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Venclexta y de allí en adelante hasta la recuperación de las células B.

**Mujeres en edad fértil**

Las mujeres en edad fértil deben emplear un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento con venetoclax.

**REACCIONES ADVERSAS****Experiencia de los Estudios Clínicos**

La seguridad de Venclexta se basa en datos combinados de 240 pacientes tratados con Venclexta en dos estudios de fase 2 y uno de fase 1. Para los estudios se reclutaron pacientes con LLC previamente tratados, incluyendo 160 pacientes con delección 17p y 44 pacientes en quienes había fallado un inhibidor de la vía de receptores de las células B. Los pacientes fueron tratados con monoterapia de Venclexta 400 mg una vez al día posterior a un programa de aumento de dosis.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) de cualquier grado fueron neutropenia (incluyendo recuento de neutrófilos bajo) diarrea, náuseas, anemia (incluyendo hemoglobina baja), infecciones del tracto respiratorio superior, trombocitopenia (incluyendo recuento bajo de plaquetas) y fatiga.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas ( $\geq 2\%$ ) no relacionadas con la progresión de la enfermedad fueron neumonía, neutropenia febril, piroxia, anemia hemolítica autoinmune, anemia y SLT.

La interrupción debido a reacciones adversas no relacionadas con la progresión de la enfermedad ocurrió en 8.8% de los pacientes.

Se realizaron ajustes de dosis debido a reacciones adversas en 9.6% de los pacientes.



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

---

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral es un riesgo importante identificado cuando se inicia Venclexta. En los estudios de búsqueda de la dosis de la fase inicial 1, los cuales tuvieron una fase de aumento más corta (2 a 3 semanas) y dosis de inicio mayores, la incidencia de SLT fue de 12% (9/77; 4 SLT por laboratorio, 5 SLT clínicos) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda, 1 requirió diálisis.

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y la modificación de las medidas de profilaxis y monitoreo (**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**). En los estudios clínicos de venetoclax, los pacientes con algún ganglio linfático  $\geq 10$  cm o aquellos con RAL  $\geq 25 \times 10^9/L$  y algún ganglio linfático  $\geq 5$  cm fueron hospitalizados para posibilitar hidratación más intensa y monitoreo para el primer día de dosificación a 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento.

En 66 pacientes con LLC que iniciaron con una dosis diaria de 20 mg e incrementos a 5 semanas hasta 400 mg, la tasa de SLT fue de 6%. Todos los eventos fueron de SLT por laboratorio (anormalidades de laboratorio que cumplían  $\geq 2$  de los siguientes criterios en 24 horas para cada uno: potasio  $>6$  mmol/L, ácido úrico  $>476$   $\mu\text{mol/L}$ , calcio  $<1.75$  mmol/L, o fósforo  $>1.5$  mmol/L; o intervención médica) y ocurrieron en pacientes que tenían un ganglio(s) linfático(s)  $\geq 5$  cm o RAL  $\geq 25 \times 10^9/L$ . En estos pacientes no se observó ningún SLT con consecuencias clínicas, tales como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte repentina y/o convulsiones. Todos los pacientes tuvieron CrCl  $\geq 50$  mL/min.

En la **Tabla 3** se presentan los resultados anormales de laboratorio emergentes del tratamiento con respecto al SLT observado en los 66 pacientes con LLC que siguieron el programa de aumento de dosis y las medidas de profilaxis del SLT.

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

---

**Tabla 3. Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento de SLT y Resultados de Laboratorio Anormales Relevantes en Pacientes con LLC**

Parámetro	Todos los Grados (%) N=66	Grado ≥3 (%) N=66
SLT <sup>a</sup> por laboratorio	6	6
Hipercalemia <sup>b</sup>	20	2
Hiperfosfatemia <sup>c</sup>	15	3
Hipocalcemia <sup>d</sup>	9	3
Hiperuricemia <sup>e</sup>	6	2
<sup>a</sup> Resultados anormales de laboratorio que cumplen ≥2 de los siguientes criterios en 24 horas de cada uno: potasio >6 mmol/L, ácido úrico >476 µmol/L, calcio <1.75 mmol/L, o fósforo >1.5 mmol/L; o intervención médica. <sup>b</sup> Hipercalemia/ potasio sanguíneo bajo. <sup>c</sup> Hiperfosfatemia/ fósforo sanguíneo alto. <sup>d</sup> Hipocalcemia/ calcio sanguíneo bajo. <sup>e</sup> Hiperuricemia/ ácido úrico sanguíneo aumentado.		

En la **Tabla 4** se presentan las reacciones adversas reportadas en los 3 estudios de pacientes con LLC previamente tratados, incluyendo aquellos con delección 17p usando un solo agente Venclexta.

**Tabla 4. Reacciones Adversas<sup>a</sup> Reportadas en ≥10% (cualquier Grado) o ≥5% (Grados 3 o 4) de los pacientes con LLC**

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

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Término preferido</b>	<b>Cualquier grado (%) N=240</b>	<b>Grados 3 o 4 (%) N=240</b>
Trastornos del Sistema Linfático y sanguíneo	Neutropenia <sup>b</sup>	45	41
	Anemia <sup>c</sup>	29	18
	Trombocitopenia <sup>d</sup>	22	15
	Neutropenia Febril	5	5
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	35	<1
	Nausea	33	<1
	Vómito	15	<1
	Constipación	14	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de administración	Fatiga	21	2
	Pirexia	16	<1
	Edema Periférico	11	<1
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto Respiratorio superior	22	1
	Neumonía	8	5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia	12	4
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	10	<1
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza	15	<1
Trastornos Respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	13	0
<sup>a</sup> Las tasas de reacciones adversas en la tabla incluyen todos los eventos reportados sin importar la causalidad. <sup>b</sup> Neutropenia/Recuento de neutrófilos bajo. <sup>c</sup> Anemia/Hemoglobina baja. <sup>d</sup> Trombocitopenia/Recuento de plaquetas bajo.			

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Efecto de Otros Medicamentos sobre Venclexta

Venetoclax es metabolizado principalmente por la CYP3A4.

#### Inhibidores de la CYP3A

La co-administración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A, P-gp y BCRP, aumentó la  $C_{max}$  de venetoclax 2.3 veces y el  $ABC_{\infty}$  6.4 veces (ver

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

---

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). El uso concomitante de Venclexta con inhibidores fuertes de la CYP3A (p.ej., ketoconazol, ritonavir, claritromicina, itraconazol, voriconazol) está contraindicado al inicio y durante la fase de aumento (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Evitar el uso concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A (p.ej., eritromicina, ciprofloxacino, diltiazem, fluconazol, verapamilo) con Venclexta al inicio y durante la fase de aumento. Considerar tratamientos alternativos. Si se debe usar un inhibidor moderado de la CYP3A, reducir al menos 2 veces las dosis de inicio y de la fase de aumento de Venclexta. Monitorear los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad con Venclexta (ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

Evitar los productos a base de pomelo, naranja amarga y fruta estrella durante el tratamiento con Venclexta, ya que contienen inhibidores de la CYP3A.

Para los pacientes que han finalizado la fase de aumento y que están con dosis diarias estables de Venclexta, reducir al menos dos veces la dosis de Venclexta cuando se usa concomitantemente con inhibidores moderados de la CYP3A y cuatro veces cuando se usa concomitantemente con inhibidores fuertes de la CYP3A. Reiniciar la dosis de Venclexta que se usaba antes de comenzar con el inhibidor de la CYP3A 2 a 3 días después de suspender dicho inhibidor (Ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

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 coadministración de una dosis única de rifampicina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, aumentó la  $C_{max}$  de venetoclax en 106% y el  $ABC_{\infty}$  en 78% (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). En un estudio de interacciones farmacológicas, la administración de una única dosis de 100 mg de venetoclax con 0,5mg d e digoxina, un sustrato de gp-P, dio lugar a en un aumento del 35% en la  $C_{máx}$  de la digoxina y un aumento del 9% en la  $AUC_{\infty}$  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 (unsustrato de OATP1B1) de forma concomitante con venetoclax.

Inductores de la CYP3A

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

---

La coadministración de una dosis diaria de rifampicina, un inductor fuerte de la CYP3A, disminuyó la  $C_{max}$  de venetoclax en 42% y el  $ABC_{\infty}$  en 71%. Evitar el uso concomitante de Venclexta con inductores fuertes de la CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de san juan) o inductores moderados de la CYP3A (p.ej., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina). Considerar tratamientos alternativos con menos inducción de la CYP3A (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

**Azitromicina**

**En un estudio de interacciones farmacológicas en 12 sujetos sanos, la administración concomitante de 500 mg de azitromicina el primer día seguido de 250 mg de azitromicina una vez al día durante 4 días redujo la  $C_{máx}$  de venetoclax en un 25% y  $AUC_{\infty}$  en un 35%. No es necesario ajustar la dosis durante el uso a corto plazo de azitromicina cuando se administra de forma concomitante con venetoclax.**

**Compuestos que disminuyen la cantidad de ácido gástrico**

**De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, los compuestos que disminuyen el ácido gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 o antiácidos) no afectan a 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.**

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

---

### Efectos de Venclexta Sobre Otros Medicamentos

#### Warfarina

En un estudio de interacción entre medicamentos en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina produjo un incremento de 18% a 28% en la  $C_{max}$  y en el  $ABC_{\infty}$  de la warfarina-R y warfarina-S. Debido a que la warfarina no fue dosificada para estado estacionario, se recomienda que se monitoree cuidadosamente el índice normalizado internacional (INR) en los pacientes que reciben warfarina.

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### Reproducción, Embarazo y Lactancia

Los estudios en animales han mostrado toxicidad embrio-fetal.

#### Datos en Animales

En estudios del desarrollo embrio-fetal, se administró Venclexta a ratones y conejas embarazadas para evaluar los efectos potenciales después de la implantación y subsiguiente desarrollo embrio-fetal durante los periodos respectivos de organogénesis. En ratones, Venclexta fue asociado con aumento en la pérdida post implantación y disminución del peso corporal fetal a 150 mg/kg/día (exposiciones en la madre de aproximadamente 1.2 veces la exposición del ABC en humanos a la dosis recomendada). En conejos, Venclexta a 300 mg/kg/día produjo toxicidad en la madre, pero no produjo toxicidad fetal (exposiciones en la madre aproximadamente 0.2 veces la exposición del ABC en humanos a la dosis recomendada) no se observó teratogenicidad ni en ratones ni en conejos.

#### Reproducción

##### *Prueba de Embarazo*

A las mujeres en edad fértil se les debe hacer una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Venclexta.

##### *Anticoncepción*

Las mujeres en edad fértil deben usar un método **muy** efectivo de anticoncepción durante el tratamiento con Venclexta y por al menos 30 días después de la última dosis de Venclexta.

#### Fertilidad

Con base en los hallazgos en animales, la fertilidad masculina puede comprometerse por el tratamiento con Venclexta (ver **DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICOS**).

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

---

### Embarazo

No se debe usar Venclexta durante el embarazo.

No hay datos apropiados y bien controlados sobre el uso de Venclexta en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad embrio-fetal.

### Lactancia

No se sabe si venetoclax o sus metabolitos se excretan en leche humana.

No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/bebes.

Se debe dejar de amamantar durante el tratamiento con Venclexta.

### **Uso Pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Venclexta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

### **Uso Geriátrico**

No se requiere ajuste específico para pacientes mayores ( $\geq 65$  años de edad).

### **Disfunción Renal**

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos con disfunción renal. No se requiere ajuste de dosis para los pacientes con disfunción renal leve o moderada ( $\text{CrCl} \geq 30$  mL/min). No se ha determinado la dosis recomendada para pacientes con disfunción renal severa ( $\text{CrCl} < 30$  mL/min) o pacientes con diálisis (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

Los pacientes con función renal disminuida ( $\text{CrCl} < 80$  mL/min) pueden requerir profilaxis y monitoreo más intensivos para reducir el riesgo de SLT cuando se inicia el tratamiento con Venclexta (ver **DOSIFICACION Y ADMINISTRACIÓN**).

### **Disfunción Hepática**

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos con disfunción hepática. No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). No se ha determinado la dosis recomendada para pacientes con disfunción hepática severa.

### **EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA**

No se han realizado estudios sobre los efectos de Venclexta sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria. Venclexta no tiene influencia en la habilidad para conducir y usar maquinaria o es insignificante.

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

---

**ABUSO DE DROGAS Y DEPENDENCIA**

No hay datos disponibles respecto a Venclexta y el abuso/dependencia de drogas.

**SOBREDOSIS**

En los estudios clínicos se han evaluado dosis diarias hasta de 1200 mg de Venclexta. No ha habido experiencia con sobredosis en los estudios clínicos. Si se sospecha de sobredosis, el tratamiento consiste en medidas generales de soporte.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Mecanismo de Acción**

Venetoclax es una pequeña molécula biodisponible oralmente que es un inhibidor potente y selectivo del linfoma de células B (BCL)-2, una proteína anti apoptótica. La sobreexpresión de BCL-2 se ha demostrado en varios tumores sólidos y hematológicos y ha sido considerado como un factor de resistencia de varios agentes terapéuticos. Venetoclax se une directamente al canal de unión BH3 del BCL-2, desplazando las proteínas pro-apoptóticas que contienen la unidad BH3 como BIM, para iniciar la permeabilización mitocondrial de la membrana externa (MOMP), activación de la caspasa y muerte celular programada. En estudios no clínicos, venetoclax ha demostrado actividad citotóxica en una variedad de células B y otras neoplasias hematológicas.

**Farmacodinamia**Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto de múltiples dosis de Venclexta hasta 1200 mg una vez al día sobre el intervalo QTc en un estudio abierto de un solo brazo en 176 pacientes con LLC previamente tratados o linfoma No-Hodgkin (LNH). Venclexta no tuvo efecto sobre el intervalo QTc y no hubo relación entre la exposición de venetoclax y el cambio en el intervalo QTc.

**Farmacocinética**Absorción

Después de múltiples administraciones orales, la concentración plasmática máxima de venetoclax se alcanzó 5-8 horas después de la dosis. El ABC en estado estacionario de Venetoclax aumentó proporcionalmente en el rango de dosis de 150-800 mg. Bajo condiciones de una comida baja en grasas, la  $C_{max}$  media de venetoclax en estado estacionario ( $\pm$  desviación estándar) fue  $2.1 \pm 1.1$   $\mu\text{g/mL}$  y el  $ABC_{24}$  fue  $32.8 \pm 16.9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  a la dosis de 400 mg una vez al día.



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

---

### *Efecto de la Comida*

La administración con una comida baja en grasa aumentó aproximadamente 3-4 veces la exposición de venetoclax y la administración con una comida rica en grasa aumentó aproximadamente 5.1 a 5.3 veces la exposición de venetoclax comparado con las condiciones de ayuno. Se debe administrar venetoclax con una comida (ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

### Distribución

Venetoclax se une altamente a proteínas plasmáticas humanas con una fracción no unida en plasma  $<0.01$  en un rango de concentración de 1-30  $\mu\text{M}$  (0.87-26  $\mu\text{g/mL}$ ). La relación media de sangre - plasma fue de 0.57. El estimado de la población para el volumen aparente de distribución de ( $V_{d_{ss}}/F$ ) venetoclax osciló entre 256 y 321 L en los pacientes.

### Metabolismo

Los estudios *in vitro* demostraron que venetoclax es principalmente metabolizado por la CYP3A4. Se identificó el M27 como el mayor metabolito en plasma, con una actividad inhibitoria contra BCL-2 que es al menos 58 veces menor que el venetoclax *in vitro*.

### Eliminación

El estimado en la población para la vida media de eliminación de la fase terminal de venetoclax fue de aproximadamente 26 horas. Después de una única administración oral de 200 mg de venetoclax- $[C^{14}]$  radiomarcado en sujetos, se recuperó  $>99.9\%$  de la dosis en heces y  $<0.1\%$  de la dosis fue excretada en orina en 9 días. Venetoclax intacto representó el 20.8% de la dosis radioactiva 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 de  $<18$  años de edad (ver **USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS**).

#### *Disfunción Renal*

Con base en un análisis farmacocinético poblacional que incluía 211 sujetos con disfunción renal leve ( $\text{CrCl} \geq 60$  y  $<90$  mL/min), 83 sujetos con disfunción renal moderada ( $\text{CrCl} \geq 30$  y  $<60$  mL/min) y 210 sujetos con función renal normal ( $\text{CrCl}$

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

---

≥90 mL/min), las exposiciones de venetoclax en los sujetos con disfunción renal leve o moderada son similares a la de los sujetos con función renal normal. La farmacocinética de venetoclax no ha sido estudiada en sujetos con disfunción renal severa (CrCl <30 mL/min) o en sujetos con diálisis (ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**).

*Disfunción Hepática*

Con base en un análisis farmacocinético poblacional que incluía 69 sujetos con disfunción hepática leve, 7 sujetos con disfunción hepática moderada y 429 sujetos con disfunción hepática normal, las exposiciones de venetoclax en los sujetos con disfunción hepática leve o moderada son similares a la de los sujetos con función hepática normal. La disfunción hepática leve se definió como bilirrubina total y aspartato aminotransferasa (AST) > el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total > 1.0 a 1.5 veces el LSN, la disfunción hepática moderada como bilirrubina total >1.5 a 3.0 veces el LSN y la disfunción severa como bilirrubina total >3.0 veces el LSN. La farmacocinética de venetoclax no ha sido estudiada en sujetos con disfunción hepática severa. (Ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**).

Interacciones Medicamentosas*Inhibidores de CYP3A*

La co-administración de 400 mg de ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A, P-gp y BCRP, una vez al día por 7 días en 11 pacientes con LNH previamente tratados, aumentó 2.3 veces la  $C_{max}$  de venetoclax y 6.4 veces el  $ABC_{\infty}$ .

*Inductores de CYP3A*

La coadministración de 600 mg de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A, una vez al día por 13 días en 10 sujetos sanos, disminuyó 42% la  $C_{max}$  de venetoclax y 71% el  $ABC_{\infty}$ .

*Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp*

La coadministración de una dosis única de 600 mg de rifampicina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, en 11 sujetos sanos aumentó 106% la  $C_{max}$  de venetoclax y 78% el  $ABC_{\infty}$ .

*Agentes Reductores de los ácidos Gástricos*

Con base en un análisis farmacocinético poblacional, los agentes reductores de los ácidos gástricos (p.ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2, antiácidos) no afectan la biodisponibilidad de venetoclax.

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

---

*Warfarina*

En un estudio de interacción entre medicamentos en tres voluntarios sanos, la administración de una sola dosis de 400 mg de venetoclax con 5 mg de warfarina produjo un aumento de 18% a 28% de la  $C_{max}$  y el  $ABC_{\infty}$  de la warfarina R y la warfarina S.

*Estudios In vitro*

Los estudios *In vitro* indicaron que el venetoclax no es un inhibidor o inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes. Venetoclax es un inhibidor débil *in vitro* de UGT1A1, pero no se espera que cause inhibición relevante clínicamente de UGT1A1. Venetoclax no es un inhibidor de UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.

Venetoclax es un sustrato de P-gp y BCRP así como un inhibidor de ambos y un inhibidor *in vitro* débil de OATP1B1. Para evitar una potencial interacción en el tracto gastrointestinal, la digoxina, un sustrato de P-gp de estrecho rango terapéutico, se debe tomar al menos 6 horas antes que Venclexta. No se espera que venetoclax inhiba OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K en concentraciones clínicamente relevantes.

**DATOS PRE-CLINICOS DE SEGURIDAD****Carcinogénesis, Mutagénesis y Disfunción de la Fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con venetoclax.

Venetoclax no fue mutagénico en una prueba de mutagenicidad bacteriana *in vitro* (Ames), no produjo aberraciones estructurales ni numéricas en un prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* usando linfocitos humanos de sangre periférica y no fue clastogénico en una prueba *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratón a dosis hasta de 833 mg/kg. El metabolito M27 fue negativo para actividad genotóxica para las pruebas *in vitro* de aberraciones cromosómicas y Ames.

Se realizaron estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratones machos y hembras. Estos estudios evaluaron el apareamiento, la fertilización y el desarrollo embrionario en la implantación. Venetoclax no tuvo efectos sobre los ciclos de celo, apareamiento, fertilidad, cuerpo lúteo, implantes uterinos o embriones vivos por camada a dosis hasta de 600 mg/kg/día (en ratones machos y hembras, aproximadamente 2.8 y 3.2 veces las exposiciones del ABC humanas a la dosis recomendada, respectivamente). Sin embargo, existe un riesgo para la fertilidad masculina en humanos con base en la toxicidad testicular (perdida de células germinales) observada en perros en todos los niveles de dosis evaluadas

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

---

(exposiciones de 0.5 a 18 veces la exposición del ABC en humanos a la dosis recomendada). No se ha demostrado que este hallazgo sea reversible.

**Farmacología y/o Toxicología Animal**

Además de la pérdida de células germinales testiculares, se han observado otros tipos de toxicidad en estudios animales con venetoclax incluidas las reducciones en la masa de linfocitos y células rojas dependientes de la dosis. Ambos efectos fueron reversibles después de suspender la dosificación con venetoclax, con recuperación de los linfocitos a las 18 semanas después del tratamiento. Se afectaron las células B y T, pero la disminución más significativa ocurrió con células B. La disminución de los linfocitos no estuvo asociada con infecciones oportunistas.

Venetoclax también causó necrosis de células individuales en varios tejidos, incluyendo vesícula biliar y páncreas exocrino, sin evidencia de alteración de la integridad tisular o disfunción del órgano; estos hallazgos fueron mínimos a leves en magnitud. Después de un período de dosificación de 4 semanas y el subsecuente periodo de recuperación de 4 semanas, todavía se presentaba necrosis mínima de células individuales en algunos tejidos y no se ha evaluado la reversibilidad después de periodos más largos de dosificación o recuperación.

Además, después de aproximadamente 3 meses de dosificación diaria en perros, venetoclax causó decoloración blanca progresiva del pelaje, debido a pérdida de melanina en el pelo. No se observaron cambios en la calidad del pelaje o de la piel ni en otros tejidos pigmentados evaluados (p.ej., iris y fondo del ojo). No se ha evaluado la reversión de los cambios en el pelaje de los perros.

**ESTUDIOS CLINICOS****M13-982**

El estudio M13-982 fue un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo de 107 pacientes con LLC con deleción 17p, previamente tratados. De los pacientes, el 65.4% eran hombres y 97.2 blancos. La edad promedio fue de 67 años (rango: 37-85 años), y el tiempo medio desde el diagnóstico fue de 81.7 meses (rango: 1.2 – 385.6 meses). El número medio de tratamientos previos anti LLC fue de 2 (rango: 1 – 10). En la línea base, el 53,3% de los pacientes tenía uno o más ganglios  $\geq 5$  cm, y 50.5% de los pacientes tenían RAL  $\geq 25 \times 10^9/L$ . el estatus de desempeño ECOG en la línea base fue de 0 para el 39.3%, 1 para el 52.3% y 2 para el 8.4% de los pacientes.

El 37.4% de los pacientes, fueron resistentes a la fludarabina, el 81.1% (30/37) tenían el gen *IGHV* sin mutación y 23.8% (19/80) tenían deleción 11q.

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

Los pacientes recibieron Venclexta por medio de un programa de aumento semanal comenzando con 20 mg que aumentó a 50 mg, 100 mg, 200 mg y finalmente a 400 mg una vez al día. Los pacientes continuaron recibiendo 400 mg de Venclexta por vía oral una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable. El tiempo medio del tratamiento al momento de la evaluación fue de 12.1 meses (rango: 0-21.5 meses).

El criterio primario de evaluación de la eficacia fue la tasa de respuesta total (ORR por su sigla en inglés) como lo determinó un Comité de Revisión Independiente (IRC por su sigla en inglés) usando las guías actualizadas del Grupo de Trabajo patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI-WG por su sigla en inglés) del Taller Internacional para Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL por su sigla en inglés). En la **Tabla 6**, se muestran los resultados de eficacia.

**Tabla 6. Resultados de Eficacia en el Estudio M13-982**

	<b>Evaluación del IRC (N=107)<sup>a</sup></b>	<b>Evaluación del Investigador (N=107)<sup>a</sup></b>
ORR, % (95% CI)	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, % (IC 95%) estimado de 12 meses	84.7 (74.5, 91.0)	89.1 (79.2, 94.4)
<sup>a</sup> Un paciente no tenía la delección 17p. IC = Intervalo de Confianza; CR = Remisión Completa; CRi = Remisión completa con recuperación incompleta de la médula; DOR = duración de la respuesta; IRC = Comité de Revisión Independiente; nPR = remisión nodular parcial; ORR = tasa de respuesta total (CR + CRi + nPR + PR); PR = Remisión parcial.		

Se evaluó la enfermedad residual mínima (MRD por su sigla en inglés) usando citometría de flujo en 45 de 107 pacientes que lograron remisión completa (CR), remisión completa con recuperación incompleta de médula (CRi) o remisión parcial (PR) con enfermedad remanente limitada con el tratamiento de Venclexta. El punto de corte para un estatus negativo fue una célula de LLC por  $10^4$  leucocitos en la muestra (es decir, un valor MRD de  $< 10^4$  fue considerado MRD negativo). 17% (18/107) de los pacientes fueron MRD negativos en sangre

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

---

periférica, incluyendo 6 pacientes que también eran MRD negativos en médula ósea.

Hubo 73 pacientes que finalizaron la evaluación global del estado de salud (GHS por su sigla en inglés) y 76 pacientes que finalizaron tanto la evaluación de actividad emocional (EF por su sigla en inglés) como la evaluación de actividad social (SF por su sigla en inglés) en el cuestionario EORTC QLQ-C30 tanto en la línea base como en la semana 24. Posterior al tratamiento con Venclexta, los pacientes mostraron mejoría en la semana 24, para GHS (15.9%), EF (10.5%), SF (17.1%), RF (16.3%), y la calificación del síntoma de fatiga (17.5%). Las mejoras en estas mediciones se vieron desde la semana 4.

**M12-175**

El estudio M12-175 fue un estudio abierto, multicéntrico que reclutó pacientes con LLC previamente tratados, incluyendo aquellos con delección 17p. Se evaluó la eficacia en 57 pacientes que habían recibido una dosis diaria de 400 mg posterior al programa de aumento. De los 57 pacientes, el 75.4% eran hombres y 91.2% blancos. La edad promedio fue de 66 años (rango 42-84 años) y el tiempo promedio desde el diagnóstico fue de 108 meses (rango 13.7-327.6 meses). El número promedio de tratamientos previos anti LLC fue de 3 (rango: 1-11). En la línea base el 66.7% de los pacientes tenía uno o más ganglios  $\geq 5$  cm y 35.1% de los pacientes tenía RAL  $\geq 25 \times 10^9/L$ . El estatus de desempeño ECOG en la línea base fue de 0 para 45.5%, 1 para el 52.7% y 2 para el 1.8% de los pacientes (faltó el ECOG de 2 pacientes).

El 75.4% de los pacientes, fueron resistentes a la fludarabina, el 65.6% (21/32) tenían el gen *IGHV* sin mutación y 30.4% (17/56) tenían delección 11q y 21.4% (12/56) tenían delección 17p.

Los pacientes continuaron recibiendo 400 mg de Venclexta por vía oral como monoterapia una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable. El tiempo medio del tratamiento al momento de la evaluación fue de 11.5 meses (rango: 0.5-34.1 meses).

Tanto el investigador como el comité de Revisión Independiente (IRC) evaluaron la tasa de respuesta total (ORR) y la duración de la respuesta (DOR), usando las guías actualizadas (2008) del Grupo de Trabajo patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI-WG) del Taller Internacional para Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL). En la **Tabla 7** se muestran los resultados de eficacia.

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

---

**Tabla 7. Resultados de Eficacia en el Estudio M12-175**

	<b>Evaluación del IRC N=57</b>	<b>Evaluación del Investigador N=57</b>
ORR, % (95% CI)	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, % (IC 95%) Estimado de 12 meses	88.8 (67.5, 96.5)	96.6 (77.9, 99.5)
IC = Intervalo de Confianza; CR = Remisión Completa; CRi = Remisión completa con recuperación incompleta de la médula; DOR = duración de la respuesta; IRC = Comité de Revisión Independiente; nPR = remisión nodular parcial; ORR = tasa de respuesta total (CR + CRi + nPR + PR); PR = Remisión parcial.		

### **ALMACENAMIENTO**

Almacenar a no más de 30°C.

### **PRESENTACIONES**

Venclexta está disponible como Comprimidos Recubiertos de 10 mg, 50 mg y 100 mg de venetoclax.

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

Concentración del comprimido	Descripción del Comprimido Recubierto
10 mg	Comprimido recubierto con película, redonda, biconvexa, de color amarillo pálido, grabada con la letra "V" por una cara y "10" por la otra.
50 mg	Comprimido recubierto con película, oblonga, biconvexa, de color beige, grabada con la letra "V" por una cara y "50" por la otra.
100 mg	Comprimido recubierto con película, oblonga, biconvexa, de color amarillo pálido, grabada con la letra "V" por una cara y "100" por la otra.

- 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 Comprimidos Recubiertos de 10 mg cada uno.

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

**Semana 3 (blíster celeste):** Comprimidos Recubiertos de 100 mg cada uno.

**Semana 4 (blíster violeta):** X 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 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 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 comprimidos recubiertos de 100 mg y un folleto de información al paciente.