

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

VENCLEXTA 10/50/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg,

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

1.1 Nombre genérico

Venetoclax

1.2 Nombre comercial

Venclexta

2. INDICACIONES

2.1 Leucemia linfocítica crónica

Venclexta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL).

2.2 Leucemia mieloide aguda

~~Venclexta está indicado en combinación con un agente hipometilante o en combinación con citarabina en dosis baja para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (AML) de diagnóstico reciente que sean inelegibles para una quimioterapia intensiva.~~

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

3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

3.1 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 enteros y no deberán ser masticados, aplastados o triturados antes de ser tragados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

3.1.1 Leucemia linfocítica crónica

Esquema 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 con base en un esquema 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**. El esquema de administración con aumento progresivo de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga tumoral (citorreducción) y para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (TLS).

Tabla 1. Esquema de administración para la fase de aumento progresivo en los pacientes con CLL

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

Venclexta en combinación con obinutuzumab

Venetoclax debe administrarse durante un total de 12 ciclos: 6 ciclos en combinación con obinutuzumab, seguido de 6 ciclos de venetoclax como agente único.

En el Ciclo 1 Día 1, iniciar la administración de obinutuzumab con 100 mg, seguida por 900 mg en el día 2 del ciclo 1. Administrar 1000 mg los Días 8 y 15 del Ciclo 1, y en el Día 1 de cinco ciclos subsecuentes (total de 6 ciclos, de 28 días cada uno).

En el Ciclo 1 Día 22, iniciar venetoclax de acuerdo con el esquema de aumento progresivo (ver la **Tabla 1**), continuando hasta el día 28 del Ciclo 2. Después de completar el esquema de aumento progresivo, los pacientes deben continuar con venetoclax 400 mg una vez al día a partir del Ciclo 3 Día 1 de obinutuzumab hasta el final del Ciclo 12.

Venclexta en combinación con rituximab

Inicie la administración de rituximab después de que el paciente haya completado el esquema 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Venclexta como monoterapia

La dosis recomendada de Venclexta es de 400 mg una vez al día después de que el paciente ha completado el esquema 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.

3.1.2 Leucemia mieloide aguda

La dosis de Venclexta depende del agente utilizado en la combinación **(azacitidina, decitabina, citarabina)**.

El esquema de administración de Venclexta (incluyendo el aumento progresivo) se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Esquema de administración para la fase de aumento progresivo en pacientes con AML

| Día | Dosis diaria de Venclexta | |
|-----------------|--|---|
| 1 | 100 mg | |
| 2 | 200 mg | |
| 3 | 400 mg | |
| 4 y en adelante | 400 mg cuando la administración se realice en combinación con un agente hipometilante Azacitidina o decitabina | 600 mg cuando la administración se realice en combinación con dosis bajas de citarabina |

~~El agente hipometilante~~ **Azacitidina, decitabina** o citarabina en dosis baja se debe iniciar el día 1 del ciclo 1.

Azacitidina se debe administrar a 75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 del ciclo 1.

Decitabina se debe administrar a 20 mg/m² por vía intravenosa los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 del ciclo 1.

Citarabina se debe administrar a una dosis de 20 mg/m² por vía subcutánea una vez al día los días 1 a 10 de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 del ciclo 1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

La administración de Venclexta se debe interrumpir según sea necesario para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y la recuperación de los recuentos sanguíneos [consulte **MODIFICACIONES DE LA DOSIS CON BASE EN LAS TOXICIDADES (3.5)**]. Para obtener información adicional consulte la información para la prescripción de azacitidina, decitabina o citarabina en dosis baja.

La administración de Venclexta en combinación con un agente hipometilante o con citarabina en dosis baja deberá continuar hasta que se presente progresión de la enfermedad o hasta que se observe toxicidad inaceptable.

3.2 Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Venclexta y han transcurrido menos de 8 horas desde la hora a la cual suele tomarla, el paciente deberá tomar la dosis omitida lo antes posible y continuar con el esquema 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 el esquema de administración usual al siguiente día.

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

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

Los pacientes tratados con venclexta podrían desarrollar TLS. Consulte la sección correspondiente a continuación para ver los detalles específicos sobre el tratamiento. Evalúe los factores específicos del paciente para determinar el nivel del riesgo de TLS y administre hidratación profiláctica y antihiperuricémicos a los pacientes antes de la primera dosis de venclexta para reducir el riesgo de TLS.

3.3.1 Leucemia linfocítica crónica

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

El riesgo de TLS es continuo con base en múltiples factores incluidas las comorbilidades, especialmente la disminución de la función renal (aclaramiento de creatinina [CrCl] <80ml/min) y carga tumoral. Es posible que la esplenomegalia contribuya al riesgo general de TLS. 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,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) en todos los pacientes y corrija las anomalías preexistentes antes del inicio del tratamiento con Venclexta.

3.4 Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

3.4.1 Leucemia linfocítica crónica

La **Tabla 3** a continuación, describe la profilaxis recomendada para el TLS y el monitoreo durante el tratamiento con venclexta con base en la determinación de la carga tumoral a partir de los datos de ensayo clínico. Además, tenga en cuenta todas las comorbilidades del paciente para emplear la profilaxis y el monitoreo adecuados para manejar el riesgo, ya sea de manera ambulatoria o en el hospital.

Tabla 3. Profilaxis recomendada para el TLS con base en la carga tumoral de pacientes con CLL

| Carga tumoral | | Profilaxis | | Monitoreo de la bioquímica sanguínea ^{c,d} |
|---------------|--|---|----------------------------------|---|
| | | Hidratación ^a | Antihiperuricémicos ^b | Entorno y frecuencia de las evaluaciones |
| Baja | Todos los LN <5 cm Y ALC <25 x10 ⁹ /L | Oral (1.5-2 L) | Alopurinol | <p>Ambulatorio</p> <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes de la dosis |
| Media | Cualquier LN 5 cm a <10 cm O ALC ≥25 x10 ⁹ /L | Oral (1.5-2 L) y considerar hidratación adicional por vía intravenosa | Alopurinol | <p>Ambulatorio</p> <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | | | |
|------|--|--|---|--|
| | | | | <p>de la dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: considere la hospitalización para los pacientes con CrCl <80ml/min; consulte a continuación para el monitoreo en el hospital |
| Alta | Cualquier LN ≥ 10 cm O ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ Y cualquier LN ≥ 5 cm | Oral (1.5-2 L) e intravenosa (150-200 ml/hr según se tolere) | Alopurinol; considerar rasburicasa si el ácido úrico basal se eleva | <p>En hospital</p> <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 4, 8, 12 y 24 horas <p>Ambulatorio</p> <ul style="list-style-type: none"> Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas |

ALC = recuento absoluto de linfocitos; CrCl = aclaramiento de creatinina; LN = ganglio linfático.

^aIndique a los pacientes beber agua a diario iniciando 2 días antes y a lo largo de la fase de aumento progresivo de la dosis, específicamente antes y durante los días de la administración al inicio y en cada incremento posterior de la dosis. Administre hidratación intravenosa a cualquier paciente que no pueda tolerar la hidratación por vía oral.

^bInicie la administración de alopurinol o del inhibidor de la xantina oxidasa 2 a 3 días antes de iniciar la administración de venclexta.

^cEvalúe la bioquímica sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina); analizar en tiempo real.

^dPara pacientes en riesgo de TLS, monitoree la bioquímica sanguínea a las 6 a 8 horas y a las 24 horas en cada aumento progresivo de la dosis.

3.4.2 Leucemia mieloide aguda

El aumento progresivo de la dosis diaria de venetoclax es de 3 días con azacitidina o decitabina o de 4 días con citarabina en dosis baja (ver la **Tabla 2**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Siga las medidas profilácticas señaladas a continuación:

- Todos los pacientes deberán presentar un recuento de leucocitos $<25 \times 10^9/L$ antes de iniciar la administración de Venclexta y podría ser necesaria una citorreducción antes del tratamiento.
- Todos los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y recibir agentes antihiperuricémicos antes de la primera dosis de venetoclax y durante la fase de aumento progresivo.
- Evalúe la bioquímica sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corrija las anomalías preexistentes antes de iniciar el tratamiento con Venclexta.
 - Monitoree la bioquímica sanguínea para detectar TLS antes de iniciar la administración, 6 a 8 horas después de la administración de cada dosis nueva durante el aumento progresivo y 24 horas después de alcanzar la dosis final.
- Para los pacientes que presenten factores de riesgo para TLS (por ejemplo, blastocitos circulantes, carga elevada de afectación leucémica de la médula ósea, niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) antes del tratamiento o reducción de la función renal) se deberán considerar medidas adicionales que incluyan intensificación del monitoreo de laboratorio y una reducción de la dosis inicial de Venclexta.

3.5 Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Leucemia linfocítica crónica

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis si se presentan toxicidades. Consulte la **Tabla 4** y la **Tabla 5** para las modificaciones recomendadas en la dosis en caso de toxicidades relacionadas con venclexta. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas de la 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 TLS para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, todos o algunos niveles del esquema de aumento progresivo) [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Tabla 4. Modificaciones recomendadas para la dosis de venclexta en caso de toxicidades^a en la CLL

| Evento | Incidencia | Acción |
|--|--|---|
| Síndrome de lisis tumoral | | |
| Cambios en la bioquímica sanguínea o síntomas que indiquen TLS | Cualquiera | <p>Suspender la dosis del día siguiente. Si se resuelve dentro de 24 a 48 horas después de la última dosis, reanudar a la misma dosis.</p> |
| | | <p>Para cualquier cambio en la bioquímica sanguínea que necesite más de 48 horas para resolverse, reanudar a una dosis menor (ver Tabla 5) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN].</p> |
| | | <p>Para cualquier evento de TLS clínico,^b reanudar a una dosis menor después de la resolución (ver Tabla 5) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN].</p> |
| Toxicidades no hematológicas | | |
| Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4 | 1 ^{era} incidencia | <p>Interrumpir venclexta. Una vez la toxicidad se ha resuelto a grado 1 o al nivel basal, se puede reanudar la terapia con venclexta a la misma dosis. No se requiere modificación de la dosis.</p> |
| | 2 ^{da} incidencia y posteriores | <p>Interrumpir venclexta. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la Tabla 5 al reanudar el tratamiento con venclexta después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico.</p> |
| Toxicidades hematológicas | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | |
|---|--|--|
| <p>Neutropenia de grado 3 con infección o fiebre; o toxicidades hematológicas de grado 4 (a excepción de linfocitopenia) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN]</p> | 1 ^{era} incidencia | <p>Interrumpir venclexta. Para reducir los riesgos de infección asociados con neutropenia, se puede administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con venclexta si está clínicamente indicado. Una vez se ha resuelto la toxicidad a grado 1 o al nivel basal, se puede reanudar la terapia con venclexta a la misma dosis.</p> |
| | 2 ^{da} incidencia y posteriores | <p>Interrumpir venclexta. Considerar el uso de G-CSF según la indicación clínica. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la Tabla 5 al se continuar el tratamiento con venclexta después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico.</p> |
| <p>Considerar discontinuar venclexta en pacientes que necesitan reducciones de dosis menores de 100 mg durante más de 2 semanas.</p> <p>^aLas reacciones adversas se clasificaron con base en los criterios CTCAE del NCI versión 4.0.</p> <p>^bEl TLS clínico se definió como TLS de laboratorio con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita y/o convulsiones [ver REACCIONES ADVERSAS].</p> | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Tabla 5. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento de CLL 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.

Leucemia mieloide aguda

Modificación de la dosis por otras toxicidades

Al final del ciclo 1 se debe evaluar la remisión. Se recomienda la evaluación de la médula ósea en ese momento y durante el tratamiento, según sea necesario, y monitorear los recuentos sanguíneos con frecuencia hasta la resolución de las citopenias. La dosis de Venclexta se debe interrumpir según sea necesario para manejar las reacciones adversas o permitir la recuperación de los recuentos sanguíneos [ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**] o, si es necesario, discontinuar Venclexta de forma permanente. En la **Tabla 6** se muestran las pautas de modificación de la dosis para la neutropenia de grado 4 (ANC <500/µl) con o sin fiebre o infección o trombocitopenia de grado 4 (recuento de plaquetas <25 000/µl) [consulte **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**].

Tabla 6. Modificaciones recomendadas de la dosis para las toxicidades^a durante el tratamiento de AML con Venclexta

| Toxicidades hematológicas ^a que duran >1 semana de neutropenia de grado 4 con o sin fiebre o infección o trombocitopenia de grado 4 | | |
|--|---|-------------------------------------|
| Antes de alcanzar la remisión ^b | Después de alcanzar la remisión ^b | |
| Transfundir hemoderivados , administrar profilácticos y tratamientos antiinfecciosos según esté indicado clínicamente. | Retrasar el ciclo de tratamiento posterior de Venclexta y azacitidina, decitabina o citarabina en dosis baja y monitorear los recuentos sanguíneos. Para la neutropenia, administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está clínicamente indicado. | |
| En la mayoría de los casos, Venclexta y los ciclos de azacitidina, decitabina o | Para la primera aparición | |
| | Una vez que la toxicidad se | Para apariciones posteriores |
| | | Una vez que la toxicidad se haya |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | |
|---|---|--|
| citarabina en dosis bajas no se deben interrumpir debido a las citopenias antes de alcanzar la remisión. | haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con Venclexta a la misma dosis en combinación con azacitidina o decitabina o citarabina en dosis baja. | resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con Venclexta a la misma dosis en combinación con azacitidina o decitabina o citarabina en dosis baja y reducir la duración de la administración de Venclexta en 7 días durante cada uno de los ciclos posteriores, 21 días en lugar de 28 días. |
| ^a Las reacciones adversas se clasificaron en grados con base en los CTCAE del NCI versión 4.0. | | |
| ^b Confirmación de médula ósea de <5 % de blastocitos con citopenia. | | |

3.6 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 (la C_{máx} y el AUC) y podría elevar el riesgo de TLS al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo.

En los pacientes con CLL 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**].

En todos los pacientes, si es necesario usar un inhibidor de CYP3A, siga las recomendaciones para el manejo de interacciones medicamentosas resumidos en la **Tabla 7**. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

Restablezca la dosis de Venetoclax que se utilizó antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**].

Tabla 7. Manejo de las posibles interacciones de Venclexta con inhibidores de la CYP3A

| Inhibidores | Inicio y fase de aumento progresivo | | Dosis diaria estable (después de la fase de aumento progresivo) ^a |
|-----------------------------|--|---|--|
| Inhibidor potente de CYP3A | CLL | Contraindicado | Reducir la dosis de Venclexta a 100 mg o menos |
| | AML | Día 1 - 10 mg Día 2 - 20 mg Día 3 - 50 mg Día 4 - 100 mg o menos | |
| Inhibidor moderado de CYP3A | Reducir la dosis de Venclexta en al menos 50 % | | |

^a En los pacientes con CLL evitar el uso concomitante de Venclexta con inhibidores potentes o moderados de CYP3A.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

moderados de CYP3A. Considerar medicamentos alternativos o reduzca la dosis de Venclexta según se describe en la Tabla 5.

3.7 Uso pediátrico

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

3.8 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 en seguridad o eficacia entre los pacientes menores de 65 años y los pacientes de ≥ 65 años de edad en estudios de combinación y monoterapia.

3.9 Disminución de la función renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos con deterioro renal. No es necesario ajustar la dosis para pacientes con deterioro renal leve o moderado ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min) [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**]. Si bien el deterioro renal severo ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/min y < 30 ml/min) no afectó la farmacocinética de venetoclax en 6 pacientes con AML, la experiencia clínica es limitada y no se ha determinado una dosis recomendada para pacientes con deterioro renal severo ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) o pacientes con diálisis.

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

3.10 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**].

Se recomienda una reducción de la dosis en un 50% durante el tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C); monitorear a estos pacientes más estrechamente para detectar signos de toxicidad [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En los pacientes con CLL el uso concomitante de Venclexta con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

progresivo [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**].

Uso concomitante con preparados que contengan hierba de San Juan.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síndrome de lisis tumoral

Se ha presentado síndrome de lisis tumoral, incluyendo eventos mortales e insuficiencia renal con requerimiento de diálisis en pacientes tratados con venclexta [ver **REACCIONES ADVERSAS**].

Venclexta puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de TLS al inicio y durante la fase de aumento progresivo. Los cambios en los electrolitos que son concordantes con TLS y requieren tratamiento oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de venclexta y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de TLS es continuo con base en múltiples factores incluidas las comorbilidades (especialmente reducción de la función renal), carga tumoral y esplenomegalia en la CLL [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**]. La reducción de la función renal (CrCl <80 mL/min) incrementa adicionalmente el riesgo.

Se deberá evaluar el riesgo en todos los pacientes y estos deberán recibir profilaxis apropiada para TLS, incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitorear la bioquímica sanguínea y manejar las anomalías de manera oportuna. Emplear medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global. Interrumpir la dosificación de ser necesario; cuando se reanude venclexta, seguir las pautas de modificación de la dosis [ver **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 TLS al inicio 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 Venclexta [ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**].

5.2 Neutropenia

En los pacientes con CLL se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes que han sido tratados con Venclexta en estudios de combinación y estudios de monoterapia [ver **REACCIONES ADVERSAS**].

En los pacientes con AML, la neutropenia de Grado 3 o 4 es frecuente antes del inicio del tratamiento. Los recuentos de neutrófilos pueden empeorar con venclexta en combinación con un agente hipometilante o citarabina en dosis baja. La neutropenia puede recurrir con ciclos subsecuentes de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Monitorear los recuentos 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**].

5.3 Infección seria

Se han informado infecciones serias, incluyendo eventos de sepsis y eventos con desenlaces mortales, en pacientes tratados con venetoclax [ver **REACCIONES ADVERSAS**]. Monitorear a los pacientes en caso de fiebre y cualquier síntoma de infección y darle tratamiento inmediato. Interrumpir la administración según convenga.

5.4 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 los linfocitos B.

5.5 Toxicidad embrio-fetal

Basado en estudios en animales y el mecanismo de acción, Venclexta puede causar daño embrio-fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio embri-ofetal realizado en ratones, la administración de venetoclax a animales preñadas a una exposición equivalente a la observada en pacientes con dosis de 400 mg diarios resultó en perdida post implantación y disminución del peso fetal.

Advertir a mujeres embarazadas del riesgo potencial al feto. Advertir a mujeres con potencia reproductiva a usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con venetoclax y por al menos 30 días después de la última dosis.

5.6 Aumento de mortalidad en pacientes con mieloma multiple cuando Venclexta es adicionado a bortezomib y dexametasona

En un estudio aleatorio (BELLINI; NCT02755597) en pacientes con mieloma multiple refractario o que han recaído, la adición de venclexta a bortezomib mas dexametasona, un uso para el cual venclexta NO está indicado, resultó en un aumento de mortalidad. El tratamiento de pacientes con mieloma multiple con Venclexta en combinación con bortezomib mas dexametasona no está recomendado fuera de estudios clínicos controlados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

6.1 Efecto de otros fármacos sobre venclexta

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

La coadministración de ketoconazol incrementó la C_{max} de venetoclax en un 130% y el AUC_{∞} en un 540%.

La coadministración de ritonavir incrementó la C_{max} de venetoclax en un 140% y el AUC en un 690%.

Comparado con venetoclax 400 mg administrados en monoterapia, la coadministración de posaconazol con venetoclax 50 mg y 100 mg resultó en una C_{max} de venetoclax 61% y 86% más alta, respectivamente. El AUC_{24} de venetoclax fue 90% y 144% mayor, respectivamente [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

Para pacientes requiriendo el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de la CYP3A (por ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) o inhibidores moderados de la CYP3A (por ej. ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, dronedarona, fluconazol, verapamilo) administrar la dosis de venetoclax de acuerdo a la **Tabla 7**. Monitorear a los pacientes más cercanamente buscando signos de toxicidades de venetoclax [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

Restablezca la dosis de Venetoclax que se estaba aplicando antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la descontinuación del inhibidor [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

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

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La administración concomitante de una monodosis de rifampicina, 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 (por ej., amiodarona, captopril, carvedilol, ciclosporina, felodipino, queracetina, quinidina, ranolazina, ticagrelor) al inicio 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

La administración concomitante una vez al día de rifampicina, un inductor potente de CYP3A, redujo la C_{max} de venetoclax en 42% y su AUC_{∞} en 71%. Evite el uso concomitante de Venetoclax con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan) o con inductores moderados de CYP3A (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o naftilina).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Consideré tratamientos alternativos que produzcan menor inducción de CYP3A [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

Azitromicina

La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la C_{max} de venetoclax en 25% y el AUC_{∞} en 35%. No se necesita un ajuste de la dosis cuando se administra venetoclax de manera concomitante con azitromicina [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

6.2 Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

En un estudio de interacción medicamentosa en voluntarios sanos, la administración de una monodosis de venetoclax con warfarina causó un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el AUC_{∞} de R-warfarina y S-warfarina. Puesto que venetoclax no se administró hasta alcanzar el estado estable, se recomienda que la razón normalizada internacional (INR) sea monitoreada atentamente en los pacientes que reciban warfarina [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

Sustratos de P-gp

La administración de una monodosis 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 Venetoclax 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 [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

7.1 Embarazo

Venetoclax no deberá usarse durante el embarazo.

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

7.1.1 Estudios en animales

En estudios del desarrollo embrionario y fetal se administró Venetoclax a ratones y conejos hembras preñadas para evaluar los posibles efectos después de la implantación y en el desarrollo embrionario y fetal subsecuente durante los períodos respectivos de organogénesis. En ratones, Venetoclax se asoció con un incremento de la pérdida posterior a la implantación y con disminución del peso corporal fetal a dosis de 150 mg/kg/día (exposiciones maternas de aproximadamente 1.2 veces la exposición [AUC] observada en seres humanos a la dosis de 400 mg). En conejos, Venetoclax en dosis de

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

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 a la dosis de 400 mg). No se observó teratogenia en ratón ni en conejo.

Adicionalmente, M27 administrado a la máxima dosis factible de 250 mg/Kg/día en un estudio de desarrollo embrionario y fetal de ratón, no produjo toxicidad embrionaria y fetal ni teratogénesis. La dosis de 250 mg/Kg/día de M27 en exposiciones maternas fueron aproximadamente 9 veces la exposición [AUC] en humanos de M27 a la dosis de 400 mg/día de Venetoclax.

7.2 Lactancia

Se desconoce si venetoclax o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Datos disponibles en animales han mostrado excreción de venetoclax/metabolitos en la leche [ver **DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA**].

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

Se deberá descontinuar la lactancia durante el tratamiento con Venetoclax.

7.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

7.3.1 Reproducción

Prueba de embarazo

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

7.3.2 Métodos anticonceptivos

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

7.3.3 Fertilidad

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

8. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y PARA USAR MAQUINARIA

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

9. REACCIONES ADVERSAS**9.1 Experiencia en estudios clínicos en CLL****CLL14**

Se evaluó la seguridad de venetoclax en combinación con obinutuzumab versus obinutuzumab y clorambucilo en un estudio de fase 3 abierto aleatorizado (1:1) en pacientes con CLL no tratada previamente y afecciones médicas coexistentes. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección de Estudios Clínicos.

En el momento del análisis de datos, la mediana de duración de la exposición a venetoclax fue de 10.5 meses (intervalo: de 1 a 13.5 meses) y de obinutuzumab y clorambucilo durante 6 y 12 ciclos, respectivamente.

Reacciones adversas serias fueron reportadas en 49% de los pacientes en el brazo de venetoclax + obinutuzumab, mayormente debido a neutropenia y neumonía (5% cada uno). Reacciones adversas fatales que ocurrieron en ausencia de progresión de la enfermedad y con inicio dentro de los 28 días del último tratamiento del estudio fueron reportados en el 2% (4/212) de los pacientes, con mayor frecuencia por infección.

En el brazo de venetoclax + obinutuzumab, los eventos adversos condujeron a discontinuación en 16% de los pacientes, reducción de la dosis en 21% de los pacientes e interrupciones de la dosis en 74% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia.

La **Tabla 8** proporciona las reacciones adversas informadas en CLL14. Las reacciones adversas se presentan a continuación por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, tasa y 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 índice descendente dentro de cada agrupación de frecuencia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas informadas con incidencia de $\geq 10\%$ y $\geq 5\%$ más alta en todos los grados o $\geq 2\%$ más alta para el Grado 3 o 4 en pacientes tratados con venetoclax más obinutuzumab en comparación con aquellos tratados con obinutuzumab más clorambucilo.

| Reacción adversa por sistema corporal | Venetoclax + obinutuzumab (N = 212) | | Obinutuzumab + clorambucilo (N = 214) | |
|--|-------------------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------|
| | Todos los grados % (frecuencia) | Grado 3 o 4 % | Todos los grados % | Grado 3 o 4 % |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | |
| Neutropenia ^a | 60 (Muy frecuente) | 56 | 62 | 52 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 28 (Muy frecuente) | 4 | 15 | <1 |
| ^a Incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos | | | | |

Otras reacciones adversas informadas en el brazo de venetoclax + obinutuzumab se presentan a continuación:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia (17%), neutropenia febril (6%), linfocitopenia (1%)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (19%), estreñimiento (13%), vómito (10%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (15%)

Trastornos de infección e infestación: neumonía (8%), infección de vías respiratorias altas (8%), infección de vías urinarias (5%), sepsis^a (4%)

Exploraciones complementarias: aumento de creatinina en sangre (3 %)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperuricemia (4%), hiperpotasemia (2%), hiperfosfatemia (2%), hipocalcemia (1%), síndrome de lisis tumoral (1%)

^aIncluye los siguientes términos: sepsis, choque séptico, urosepsis.

MURANO (GO28667)

La seguridad de Venclexta en combinación con rituximab versus bendamustina en combinación con rituximab fue evaluada en un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

pacientes con CLL que habían recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección “**Estudios clínicos**” [ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**]. Al momento del análisis de los datos, la mediana de duración de la exposición era de 22 meses en el brazo de venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de bendamustina + rituximab.

Reacciones adversas serias fueron reportadas en 46% de pacientes en el brazo de Venclexta en combinación con rituximab, con la mayor frecuencia (≥5%) siendo neumonía (9%). Reacciones adversas fatales que ocurrieron en ausencia de progresión de enfermedad y dentro de 30 días desde el último tratamiento con Venclexta y/o 90 días de rituximab por última vez fueron reportados en un 2% (4/194) de pacientes.

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de las dosis debidas a eventos adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la dosis a causa de eventos adversos presentados en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia.

La **Tabla 9** presenta las reacciones adversas informadas en el estudio MURANO.

Tabla 9. Resumen de las reacciones adversas informadas con incidencia de ≥10 % y ≥5 % más alta en todos los grados o ≥2 % más alta para el Grado 3 o 4 en pacientes tratados con venetoclax más rituximab en comparación con aquellos tratados con bendamustina más rituximab

| Reacción adversa por sistema corporal | Venetoclax + rituximab (N = 194) | | Bendamustina + rituximab (N = 188) | |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Todos los grados % (Frecuencia) | Grado 3 o 4 % (Frecuencia) | Todos los grados % (Frecuencia) | Grado 3 o 4 % (Frecuencia) |
| 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 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Trastornos del metabolismo 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 (todos los grados) informadas en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab de MURANO son las siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia (16%), neutropenia febril (4%), linfocitopenia (0%; considerada una reacción adversa basada en el mecanismo de acción)

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

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

Infecciones e infestaciones: neumonía (9%), infecciones del tracto urinario (6%), sepsis (1%)

Exploraciones complementarias: incremento de la creatinina en la sangre (3%)

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

Durante el tratamiento con Venclexta como agente único después de haber completado el tratamiento combinado con venetoclax + rituximab, las reacciones adversas de todos los grados informadas con mayor frecuencia (en $\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección de las vías respiratorias altas (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 informada 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 con tratamiento previo, incluyendo a 212 pacientes con delección 17p y a 148 pacientes en quienes había fracasado un inhibidor de la ruta del receptor de linfocitos B. Los pacientes fueron tratados con Venclexta 400 mg como monoterapia una vez al día tras completar un esquema de aumento progresivo de la dosis.

Reacciones adversas serias fueron reportadas en 52% de pacientes, siendo las más frecuentes ($\geq 5\%$) neumonía (9%), neutropenia febril (5%), y sepsis (5%).

Reacciones adversas fatales que ocurrieron en ausencia de la progresión de la enfermedad y dentro de 30 días del tratamiento con venetoclax fueron reportadas en 2% de pacientes en los estudios de monoterapia de venetoclax, más frecuente (2 pacientes) de shock séptico. Las reacciones adversas serias informadas con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) que no estuvieron relacionadas con progresión de la enfermedad fueron neumonía y neutropenia febril.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

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 dosis debido a eventos adversos en 36% de los pacientes. De los eventos adversos causantes de reducciones o interrupciones de la dosis que se informaron con mayor frecuencia ($\geq 4\%$), el único identificado como una reacción adversa fue neutropenia (5% y 4%, respectivamente).

Las reacciones adversas identificadas en 3 estudios de pacientes con CLL previamente tratada que usaron monoterapia con Venclexta se presentan en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Reacciones adversas^a identificadas en pacientes con CLL tratados con Venclexta en monoterapia

| Reacción adversa por sistema corporal | Frecuencia (Todos los grados) N = 352 | Todos los grados % N = 352 | Grado 3 o 4 % N = 352 |
|--|---|-------------------------------------|-----------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | |
| Neutropenia ^a | Muy frecuente | 50 | 45 |
| Anemia ^b | Muy frecuente | 33 | 18 |
| Linfocitopenia ^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 | | | |
| Infeción del tracto respiratorio superior | Muy frecuente | 26 | 1 |
| Neumonía | Muy frecuente | 12 | 7 |
| Infeción del tracto urinario | Frecuente | 9 | 1 |
| Sepsis ^d | Frecuente | 5 | 3 |
| Exploraciones complementarias | | | |
| Creatinina en sangre elevada | Frecuente | 8 | <1 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición^e | | | |
| | N = 168 | N = 168 Todos los | N = 168 Grado ≥ 3 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | grados | |
|--|---------------|--------|----|
| Síndrome de lisis tumoral ^f | Frecuente | 2 | 2 |
| Hiperpotasemia ^g | Muy frecuente | 17 | 1 |
| Hiperfosfatemia ^h | Muy frecuente | 14 | 2 |
| Hiperuricemia ⁱ | Frecuente | 10 | <1 |
| Hipocalcemia ^j | Muy frecuente | 16 | 2 |

^a Incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.
^b Incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
^c Incluye linfocitopenia y disminución del recuento de linfocitos.
^d Incluye sepsis por *Escherichia*, sepsis, choque séptico, urosepsis, bacteriemia por *Corynebacterium*, sepsis por *Corynebacterium*, bacteriemia por *Klebsiella*, sepsis por *Klebsiella*, sepsis pulmonar, bacteriemia estafilocócica y sepsis estafilocócica.
^e Se informan reacciones adversas para este sistema corporal para pacientes que siguieron el esquema de dosificación de aumento progresivo de 5 semanas y profilaxis para TLS y las medidas de monitoreo que se describen en la sección “**Posología y administración**”.
^f Informado como eventos de TLS.
^g Incluye hiperpotasemia y potasio elevado en sangre.
^h Incluye hiperfosfatemia y fósforo elevado en sangre.
ⁱ Incluye hiperuricemia y ácido úrico elevado en sangre.
^j Incluye hipocalcemia y disminución del calcio en sangre.

9.2 Experiencia en estudios clínicos en AML

VIALE-A

La seguridad de venetoclax en combinación con azacitidina (N = 283) versus placebo con azacitidina (N = 144) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, en pacientes con AML recién diagnosticada. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la Sección 13 [ver **ESTUDIOS CLÍNICOS (13.2)**].

La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.6 meses (intervalo: <0.1 a 30.7 meses) en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina y de 4.3 meses (intervalo: 0.1 a 24.0 meses) en el brazo de placebo con azacitidina. La mediana del número de ciclos de azacitidina fue de 7.0 (intervalo: 1.0 a 30.0) en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina y de 4.5 (intervalo: 1.0 a 26.0) en el brazo de placebo con azacitidina.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, se informaron reacciones adversas serias en el 83 % de los pacientes, siendo las más frecuentes (≥ 5 %) neutropenia febril (30 %), neumonía (23 %) y sepsis (16 %). En el brazo de placebo con azacitidina, se informaron reacciones adversas serias en el 73 % de los pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento con venetoclax en el 24 % de los pacientes, la reducción de la dosis de venetoclax en el 2 % y la interrupción de la dosis de venetoclax en el 72 %.

Entre los pacientes que alcanzaron la depuración de la leucemia en la médula ósea, el 53 % se sometió a interrupciones de la dosis por ANC <500/ul. En el brazo de placebo con azacitidina, las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento con placebo en el 20 % de los pacientes, la reducción de la dosis de placebo en el 4 % y la interrupción de la dosis de placebo en el 57 %.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, ningún evento condujo a la discontinuación de venetoclax en ≥5 % de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥5 %) que condujeron a la interrupción de la dosis de venetoclax en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina fueron neutropenia febril (20 %), neutropenia (20 %), neumonía (14 %), trombocitopenia (10 %) y sepsis (8 %). En el brazo de placebo con azacitidina, la reacción adversa más frecuente (>5 %) que condujo a la interrupción de la dosis de placebo fueron neumonía (14 %), neutropenia (10 %) y sepsis (6 %).

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con azacitidina fueron del 7 % (21/283) y del 15 % (43/283), respectivamente.

En la **Tabla 11** se proporcionan las reacciones adversas informadas en VIALE-A.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas corporales del MedDRA, la tasa y la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1000), muy raras (<1/10 000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden de índice decreciente.

Tabla 11. Incidencia de reacciones adversas frecuentes (≥10 %) informadas con ≥5 % mayor (todos los grados) o ≥2 % mayor (grado ≥3) en pacientes tratados con Venclexta + azacitidina en comparación con placebo + azacitidina

| Reacción adversa por sistema corporal | Todos los grados Frecuencia | Venclexta + azacitidina (N = 283) | | Placebo + azacitidina (N = 144) | |
|--|-----------------------------|-----------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
| | | Todos los grados (%) | Grado ≥3 (%) | Todos los grados (%) | Grado ≥3 (%) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | | |
| Trombocitopenia ^a | Muy frecuente | 51 | 48 | 41 | 38 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | | | | |
|--|---------------|----|----|----|----|
| Neutropenia ^b | Muy frecuente | 45 | 45 | 30 | 28 |
| Neutropenia febril | Muy frecuente | 42 | 42 | 19 | 19 |
| Anemia ^c | Muy frecuente | 28 | 26 | 21 | 20 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | | |
| Náuseas | Muy frecuente | 44 | 2 | 35 | <1 |
| Diarrea | Muy frecuente | 41 | 5 | 33 | 3 |
| Vómito | Muy frecuente | 30 | 2 | 23 | <1 |
| Estomatitis | Muy frecuente | 12 | <1 | 6 | 0 |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración | | | | | |
| Fatiga | Muy frecuente | 21 | 3 | 17 | 1 |
| Astenia | Muy frecuente | 16 | 4 | 8 | <1 |
| Infecciones e infestaciones | | | | | |
| Sepsis ^d | Muy frecuente | 18 | 18 | 14 | 14 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | |
| Disminución del apetito | Muy frecuente | 25 | 4 | 17 | <1 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | | |
| Artralgia | Muy frecuente | 12 | <1 | 5 | 0 |
| Trastorno del sistema nervioso | | | | | |
| Mareos/síncope ^e | Muy frecuente | 19 | 4 | 8 | 1 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | | | | | |
| Disnea | Muy frecuente | 13 | 3 | 8 | 2 |
| Trastorno vascular | | | | | |
| Hemorragia ^f | Muy frecuente | 38 | 10 | 37 | 6 |
| Hipotensión | Muy frecuente | 10 | 5 | 6 | 3 |

^aIncluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.

^bIncluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

^cIncluye anemia y disminución de la hemoglobina.

^dIncluye sepsis, sepsis por escherichia, choque séptico, bacteriemia, sepsis estafilocócica, sepsis por Klebsiella, sepsis por Pseudomonas, urosepsis, sepsis bacteriana, sepsis por cándida, sepsis por Clostridium, sepsis enterocócica, sepsis fúngica, sepsis neutropénica, sepsis estreptocócica.

^eIncluye vértigo, mareos, síncope, presíncope.

^fIncluye múltiples términos; epistaxis, petequias y hematomas que se produjeron en ≥5 % de los pacientes.

A continuación, se presentan otras reacciones adversas (todos los grados) informadas en el brazo de venetoclax + azacitidina:

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (11 %)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

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

Infecciones e infestaciones: neumonía^b (34 %), infección de las vías urinarias (9 %)

Exploraciones complementarias: aumento de la bilirrubina en sangre (7 %), disminución de peso (13 %)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipopotasemia (29 %), síndrome de lisis tumoral (1 %).

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

^aIncluye los siguientes términos: colecistitis aguda, colelitiasis, colecistitis, colecistitis crónica.

^bIncluye los siguientes términos: neumonía, infección pulmonar, aspergilosis broncopulmonar, neumonía fungica, neumonía por *Klebsiella*, neumonía atípica, neumonía viral, derrame pleural infeccioso, neumonía por *Haemophilus*, neumonía neumocócica, neumonía viral sincicial respiratoria, micosis pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis.

M14-358

La seguridad de venetoclax en combinación con azacitidina (N = 84) y decitabina (N = 31) se evaluó en un estudio no aleatorizado, en pacientes con AML recién diagnosticado.

Venetoclax en combinación con azacitidina

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) de cualquier grado fueron náuseas (64%), diarrea (61%), trombocitopenia/disminución del recuento de plaquetas (54%), neutropenia/disminución del recuento de neutrófilos (46%), hipopotasemia (35%), neutropenia febril (39%), vómito (38%), fatiga (36 %) y neumonía^a (38 %).

Se informaron eventos adversos serios en 77% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron neutropenia febril y neumonía.

Se presentaron discontinuaciones de venetoclax debidas a eventos adversos en 25 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación del fármaco con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron las de neutropenia febril y neumonía.

Se presentaron interrupciones de la dosis de venetoclax debido a eventos adversos en 68% de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la administración con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron las de neutropenia febril, neutropenia/disminución del conteo de neutrófilos y neumonía.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Se presentaron reducciones de la dosis de venetoclax debido a reacciones adversas en 1 % de los pacientes. La reducción de la dosis se produjo en 1 paciente debido a la disminución del recuento de neutrófilos.

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con azacitidina fueron del 2.4 % (2/84) y del 8.3 % (7/84), respectivamente.

^aIncluye los siguientes términos: neumonía, hepatización pulmonar, neumonía fúngica.

Venetoclax en combinación con decitabina

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) de cualquier grado fueron trombocitopenia/disminución del recuento de plaquetas (71 %), neutropenia febril (65 %), náuseas (65 %), fatiga (45 %), neumonía^a (45 %), diarrea (45 %), hipopotasemia (35 %), hipotensión (35 %), disminución del apetito (32 %), mareos (39 % para el PT único), vómito (39 %), neutropenia/disminución del conteo de neutrófilos (35 %) y cefalea (32 %).

Se informaron eventos adversos serios en ~~81~~ **85%** de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 5 **10%**) fueron neutropenia febril, neumonía, bacteriemia y sepsis.

Se presentaron discontinuaciones de venetoclax debido a eventos adversos en ~~26~~ **38%** de los pacientes. La reacción adversa que causó la discontinuación del fármaco con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fue neumonía.

Se presentaron interrupciones de la dosis de venetoclax debido a eventos adversos en ~~65~~ **69%** de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la dosis con mayor frecuencia (≥ 5 **10%**) fueron neutropenia febril, neutropenia/disminución del recuento de neutrófilos, neumonía y disminución del recuento de plaquetas.

Se presentaron reducciones de la dosis de venetoclax debido a eventos adversos en ~~6~~ **15%** de los pacientes. No se informó ningún evento en más de un paciente. **La reacción adversa más frecuente que causó reducción de la dosis ($\geq 5\%$) fue neutropenia.**

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con decitabina fueron del 6 % (2/31) y del 10 % (3/31), respectivamente.

^aIncluye los siguientes términos: neumonía, neumonía fúngica, infección pulmonar.

VIALE-C

La seguridad de venetoclax (dosis diaria de 600 mg) en combinación con citarabina en dosis baja (N = 142) versus placebo con citarabina en dosis baja (N = 68) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego en pacientes con AML recién diagnosticada [ver **ESTUDIOS CLÍNICOS (13.2)**].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

La mediana de la duración del tratamiento fue de 4.1 meses (intervalo: <0.1 a 23.5 meses) en el brazo de venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja y de 1.7 meses (intervalo: 0.1 a 20.2 meses) en el brazo de placebo con citarabina en dosis baja.

La mediana del número de ciclos de citarabina en dosis baja fue 4 (intervalo: 1.0 a 22.0) en el brazo de venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja y de 2 (intervalo: 1.0 a 22.0) (28 días por ciclo) en el brazo de placebo con citarabina en dosis baja.

Se informaron reacciones adversas serias en el 67 % de los pacientes en el brazo de venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja, siendo las más frecuentes (≥ 10 %) neumonía (20 %), neutropenia febril (17 %) y sepsis (13 %). En el brazo de placebo con citarabina en dosis baja se informaron reacciones adversas serias en el 62 % de los pacientes. Las más frecuentes fueron neutropenia febril (18 %), sepsis (18 %) y neumonía (16 %).

En el brazo de venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja, las reacciones adversas condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 26 % de los pacientes, la reducción de la dosis de venetoclax en el 10 % y la interrupción de la dosis de venetoclax en el 63 %.

Entre los pacientes que alcanzaron la depuración de la leucemia en la médula ósea, el 37 % se sometió a interrupciones de la dosis por ANC <500/ μ l.

En el brazo de placebo con citarabina en dosis baja, las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento con placebo en el 24 % de los pacientes, la reducción de la dosis de placebo en el 7 % y la interrupción de la dosis de placebo en el 51 %.

La reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación de venetoclax en el brazo de venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja fue neumonía (7 %); sepsis (4 %) fue la reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación en el brazo de placebo con citarabina en dosis baja.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que condujeron a la reducción de la dosis en el brazo de venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja fueron trombocitopenia (2 %). Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 %) que condujeron a la interrupción de la dosis en el brazo de venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja fueron neutropenia (23 %), trombocitopenia (15 %), neumonía (8 %), neutropenia febril (8 %) y anemia (6 %), y en el brazo de placebo con citarabina en dosis baja fueron neumonía (12 %), trombocitopenia (9 %), neutropenia febril (7 %), neutropenia (6 %) y sepsis (6 %).

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja fueron del 13 % (18/142) y del 20 % (29/142), respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

En la **Tabla 12** se presentan las reacciones adversas identificadas en el ensayo VIALE-C basado en un seguimiento de 6 meses con fecha límite del 15 de agosto de 2019..

Tabla 12. Reacciones adversas frecuentes ($\geq 10\%$) informadas con una incidencia $\geq 5\%$ mayor (todos los grados) o $\geq 2\%$ mayor (grado ≥ 3) en pacientes tratados con venetoclax + citarabina en dosis baja en comparación con placebo + citarabina en dosis baja

| Reacción adversa por sistema corporal | Todos los grados Frecuencia | Venetoclax + citarabina en dosis baja (N = 142) | | Placebo + citarabina en dosis baja (N = 68) | |
|--|--------------------------------|---|--------------------|---|--------------------|
| | | Todos los grados (%) | Grado ≥ 3 (%) | Todos los grados (%) | Grado ≥ 3 (%) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | | |
| Trombocitopenia ^a | Muy frecuente | 50 | 50 | 46 | 44 |
| Neutropenia ^b | Muy frecuente | 53 | 53 | 22 | 21 |
| Neutropenia febril | Muy frecuente | 32 | 32 | 29 | 29 |
| Anemia | Muy frecuente | 29 | 27 | 22 | 22 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | | |
| Náuseas | Muy frecuente | 43 | 1 | 31 | 0 |
| Diarrea | Muy frecuente | 33 | 3 | 18 | 0 |
| Vómito | Muy frecuente | 29 | <1 | 15 | 0 |
| Dolor abdominal | Muy frecuente | 12 | 0 | 4 | 1 |
| Infecciones e infestaciones | | | | | |
| Neumonía ^c | Muy frecuente | 30 | 25 | 22 | 22 |
| Exploraciones complementarias | | | | | |
| Aumento de la bilirrubina en sangre | Muy frecuente | 11 | 2 | 1 | 0 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | |
| Hipopotasemia | Muy frecuente | 31 | 12 | 25 | 16 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | | |
| Cefalea | Muy frecuente | 14 | 0 | 4 | 0 |
| Mareos/síncope ^d | Muy frecuente | 14 | 2 | 6 | 0 |
| Trastornos vasculares | | | | | |
| Hemorragia ^e | Muy frecuente | 42 | 11 | 31 | 7 |

^aIncluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.

^bIncluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

^cIncluye neumonía, infección pulmonar, neumonía fungica, micosis pulmonar, aspergilosis broncopulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por Citomegalovirus, neumonía por Pseudomonas.

^dIncluye vértigo, mareos, síncope, presíncope.

^eIncluye múltiples términos; no se produjeron eventos en $\geq 5\%$ de los pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

A continuación, se presentan otras reacciones adversas al medicamento informadas en el brazo venetoclax + citarabina en dosis baja:

Trastorno gastrointestinal: estomatitis (10 %)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (16%) y astenia (12%)

Trastornos hepatobiliares: colecistitis/colelitiasis^a (2 %)

Infecciones e infestaciones: sepsis^b (15 %), infección de las vías urinarias (7 %)

Exploraciones complementarias: disminución de peso (10 %)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito (22 %), síndrome de lisis tumoral (6 %)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia (8 %)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: disnea (8 %)

Trastornos vasculares: hipotensión (10 %)

^aIncluye los siguientes términos: colecistitis aguda, colecistitis, colecistitis crónica.

^bIncluye los siguientes términos: sepsis, choque séptico, bacteriemia, sepsis neutropénica, sepsis bacteriana, sepsis estafilocócica.

M14-387

Venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja

Las reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes (≥30 %) fueron náuseas (70 %), trombocitopenia/disminución del recuento de plaquetas (61 %), diarrea (50 %), hipopotasemia (49 %), neutropenia/disminución del recuento de neutrófilos (46 %), neutropenia febril (44 %), fatiga (43 %), disminución del apetito (37 %), anemia/disminución de la hemoglobina (32 %) y vómito (30 %).

Se informaron eventos adversos serios en 91 % de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥5 %) fueron neutropenia febril, neumonía y sepsis.

Se presentaron discontinuaciones de venetoclax debido a eventos adversos en 33 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación de venetoclax con mayor frecuencia (≥2 %) fueron las de trombocitopenia, sepsis y hemorragia intracranal.

Se presentaron interrupciones de la dosis de venetoclax debido a eventos adversos en 59 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la interrupción de venetoclax con mayor frecuencia (≥5 %) fueron trombocitopenia y neutropenia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Se presentaron reducciones de la dosis de venetoclax debido a eventos adversos en 7 % de los pacientes. La reacción adversa que causó reducciones de la dosis con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fue trombocitopenia.

9.3 Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral es un riesgo importante identificado al iniciar la administración de venclexta.

Leucemia linfocítica crónica

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

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

El riesgo de TLS se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación a las medidas profilácticas y de monitoreo [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**]. En los ensayos clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable ≥ 10 cm o que presentaban tanto un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ como cualquier ganglio linfático mensurable ≥ 5 cm fueron hospitalizados para posibilitar hidratación y 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 TLS fue 2%. Todos los eventos fueron de TLS de laboratorio (anomalías de laboratorio que cumplieron ≥ 2 de los siguientes criterios con menos de 24 horas de separación: potasio >6 mmol/L, ácido úrico >476 μ mol/L, calcio <1.75 mmol/L o fósforo >1.5 mmol/L) o se informaron como eventos de TLS 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 TLS con consecuencias clínicas tales como insuficiencia renal aguda, arritmias cardiacas o 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 TLS fue 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que se incluyó a 77 de 389 pacientes en el estudio, se enmendó el protocolo para incluir las medidas de profilaxis para TLS y monitoreo que se describen en la sección “Posología y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

administración” [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**]. Todos los eventos de TLS 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 TLS clínico en los pacientes que siguieron el esquema de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron las medidas de profilaxis para TLS y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración” [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**]. Las tasas de anomalías de laboratorio relevantes para el TLS de Grado ≥ 3 fueron las siguientes: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

CLL14

En el estudio de fase 3, abierto, aleatorizado (CLL14), la incidencia de TLS fue de 1% (3/212) en pacientes tratados con venetoclax + obinutuzumab [ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**]. Los tres eventos de TLS se resolvieron y no condujeron al retiro del estudio. La administración de obinutuzumab se retrasó en dos casos en respuesta a los eventos de TLS.

Leucemia mieloide aguda

VIALE-A y VIALE-C

En el estudio de fase 3, aleatorizado (VIALE-A) con venetoclax en combinación con azacitidina, la incidencia de TLS fue 1.1 % (3/283, 1 TLS clínico) y en el estudio de fase 3 (VIALE-C) la incidencia de TLS fue 5.6 % (8/142, 4 TLS clínicos, 2 de los cuales fueron mortales). Los estudios requirieron la reducción del recuento de glóbulos blancos a $<25 \times 10^9/l$ antes del inicio de venetoclax y un esquema de aumento progresivo de la dosis además de la profilaxis estándar y las medidas de monitoreo [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN (3.5)**]. Todos los casos de TLS se produjeron durante el aumento progresivo de la dosis.

Venetoclax en combinación con decitabina (M14-358)

No se informaron eventos de TLS de laboratorio o clínico con venetoclax en combinación con decitabina.

Neutropenia

La neutropenia es un riesgo identificado con el tratamiento con Venetoclax
Leucemia linfocítica crónica

MURANO

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

En el estudio MURANO se informó neutropenia (de todos los grados) en 61% de los pacientes del brazo de venetoclax + rituximab. El 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentó interrupción de la dosis y el 3% de los pacientes discontinuó venetoclax a causa de neutropenia. Se informó neutropenia de Grado 3 en 32% de los pacientes y neutropenia de Grado 4 en 26% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia de Grado 3 o 4 fue 8 días (intervalo: 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 venetoclax + rituximab en comparación con las tasas informadas en los pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril, 4% versus 10%; infecciones de Grado ≥ 3 , 18% versus 23%; infecciones serias, 21% versus 24%.

CLL14

En el estudio CLL14, se informó neutropenia (todos los grados) en 58% de los pacientes del brazo de venetoclax + obinutuzumab. El 41 % experimentó interrupción de la dosis, el 13% tuvo reducción de la dosis y el 2% discontinuó venetoclax debido a neutropenia. Se informó neutropenia grado 3 en 25% de los pacientes y neutropenia grado 4 en 28% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia grado 3 o 4 fue 22 días (intervalo: 2 a 363 días). Se informaron las siguientes complicaciones de neutropenia en el brazo de venetoclax + obinutuzumab versus el brazo de obinutuzumab + clorambucilo, respectivamente: neutropenia febril 6% versus 4%, infecciones de grado ≥ 3 19% versus 16% e infecciones serias 19% versus 14%.

Leucemia mieloide aguda

VIALE-A

En el estudio VIALE-A se informó neutropenia de grado ≥ 3 en el 45 % de los pacientes. Los siguientes se informaron en el brazo de venetoclax + azacitidina versus el brazo de placebo + azacitidina, respectivamente: neutropenia febril 42 % versus 19 %, infecciones de grado ≥ 3 64 % versus 51 % e infecciones serias 57 % versus 44 %.

M14-358

En el estudio M14-358 se informó neutropenia en el 35 % (todos los grados) y el 35 % (grado 3 o 4) de los pacientes tratados con venetoclax + decitabina.

VIALE-C

En el estudio VIALE-C se informó neutropenia de grado ≥ 3 en el 53 % de los pacientes. Los siguientes se informaron en el brazo de venetoclax + citarabina en dosis baja versus el brazo de placebo + citarabina en dosis baja, respectivamente: neutropenia febril 32 % versus 29 %, infecciones de grado ≥ 3 43 % versus 50 % e infecciones serias 37 % versus 37 %.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

10. ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

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

11. SOBREDOSIS

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

12. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

12.1 Mecanismo de acción

Venetoclax es una molécula pequeña, potente, selectiva y oralmente biodisponible, inhibidor de la proteína antiapoptótica del linfoma de linfocitos B (BCL)-2, . Se ha demostrado la sobreexpresión de BCL 2 en diferentes neoplasias malignas hematológicas y de tumores sólidos y se ha implicado 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 linfocitos B y de otros tipos.

12.2 Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de múltiples dosis de Venetoclax hasta 1200 mg una vez al día sobre el intervalo QTc en un estudio abierto, de un solo brazo en 176 pacientes con CLL previamente tratada o con linfoma no Hodgkin (NHL). Venetoclax no tuvo efectos sobre el intervalo QTc ni hubo una relación entre la exposición a venetoclax y el cambio del intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

12.3.1 Absorción

Después de múltiples administraciones orales, se alcanzó la concentración plasmática máxima de venetoclax 5-8 horas después de la dosis. El AUC en el estado estable de venetoclax se incrementó de manera proporcional dentro del intervalo de dosis de 150-800 mg. Bajo condiciones de administración con una comida baja en grasas, la media (\pm

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

desviación estándar) de la C_{max} en el estado estable de venetoclax fue $2.1 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ y el AUC_{24} fue $32.8 \pm 16.9 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ con la dosis de 400 mg una vez al día.

12.3.2 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 alta en 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**].

12.3.3 Distribución

Venetoclax presenta una unión elevada a proteínas plasmáticas humanas al ser la fracción libre en plasma de <0.01 dentro de un intervalo 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 osciló de 256 a 321 L en pacientes.

12.3.4 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*.

12.3.5 Eliminación

La estimación poblacional para la vida media 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. Venetoclax intacto representó 20.8% de la dosis radiactiva administrada excretada en las heces. La farmacocinética de venetoclax no cambia con el tiempo.

12.4 Farmacocinética en poblaciones específicas

12.4.1 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

12.4.2 Uso pediátrico

La farmacocinética de Venetoclax no se ha evaluado en pacientes <18 años de edad [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

12.4.3 Disminución de la función renal

Con base en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 321 sujetos con disminución leve de la función renal ($\text{CrCl} \geq 60$ y <90 ml/min), 219 sujetos con disminución moderada de la función renal ($\text{CrCl} \geq 30$ y <60 ml/min), 6 sujetos con disminución severa de la función renal ($\text{CrCl} \geq 15$ y <30 ml/min) y a 224 sujetos con función renal normal ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min), las exposiciones a venetoclax en los sujetos con disminución leve, moderada o severa 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 $\text{CrCl} < 15$ ml/min) o en sujetos dializados [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

12.4.4 Disminución de la función hepática

Con base en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 69 sujetos con disminución leve de la función hepática, 7 sujetos con disminución moderada de la función hepática y 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) > el límite superior del intervalo 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.

En un estudio especializado sobre insuficiencia hepática, la C_{max} y el AUC de venetoclax en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) fueron similares a las de sujetos con función hepática normal. En sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C), la C_{max} media de venetoclax fue similar a la de sujetos con función hepática normal pero el AUC de venetoclax fue 2,3- a 2,7-veces mayor que el de los sujetos con función hepática normal [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

12.5 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Hodgkin (NHL) previamente tratados incrementó la C_{max} de venetoclax en un 130 % y el AUC_{∞} en un 540%.

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 en un 140% y el AUC en un 690%.

En comparación con 400 mg de venetoclax administrados en monoterapia, la administración concomitante de 300 mg de posaconazol, un inhibidor potente de CYP3A y P-gp, con 50 mg y 100 mg de venetoclax durante 7 días en 12 pacientes con AML de diagnóstico reciente, se tradujo en una $C_{máx}$ de venetoclax que fue 61 % y 86 % más elevada, respectivamente. El AUC_{24} de venetoclax fue 90 % y 144 % más elevada, respectivamente.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante una vez al día de 600 mg de rifampicina, un inductor potente de CYP3A, durante 13 días en 10 sujetos sanos redujo la C_{max} de venetoclax en 42% y 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 monodosis de 600 mg de rifampicina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, en 11 sujetos sanos incrementó la C_{max} de venetoclax en 106% y el AUC_{∞} en 78%. En un estudio de interacciones farmacológicas, la administración de una única dosis de 100 mg de venetoclax con 0,5 mg de digoxina, un sustrato de gp-P, dio lugar a un aumento del 35% en la $C_{máx}$ 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 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 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 (un sustrato de OATP1B1) de forma concomitante con venetoclax.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

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} en un 25 % y el AUC_{∞} en un 35% de venetoclax.

Agentes reductores de los ácidos gástricos

Con base en un análisis farmacocinético poblacional, los agentes reductores de los ácidos gástricos (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptores H₂ y 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 medicamentosa en tres voluntarios sanos, la administración de una monodosis 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 R-warfarina y de S-warfarina.

Digoxina

En un estudio de interacción medicamentosa en 10 sujetos sanos, la administración de una monodosis de 100 mg de venetoclax con 0.5 mg de digoxina, un sustrato de P-gp, se tradujo en un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y de 9% del AUC_{∞} .

Estudios *in vitro*

Estudios *in vitro* indicaron que venetoclax no es un inhibidor o un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes. Venetoclax es un inhibidor débil de UGT1A1 en condiciones *in vitro* pero no se predice que cause una inhibición clínicamente relevante de UGT1A1. Venetoclax no es un inhibidor de UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 Leucemia linfocítica crónica

CLL14

CLL14 fue un estudio abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico, de fase 3 que evaluó la eficacia y la seguridad de venetoclax en combinación con obinutuzumab versus obinutuzumab en combinación con clorambucilo para la CLL no tratada previamente en pacientes con afecciones médicas coexistentes (Puntuación Total de la Escala de Clasificación de la Enfermedad Acumulada [CIRS] >6 o aclaramiento de creatinina <70 ml/min). Se evaluó a los pacientes en el estudio en cuanto al riesgo de TLS y por consiguiente recibieron profilaxis antes de la administración de obinutuzumab. Todos los pacientes recibieron obinutuzumab 1000 mg en el Ciclo 1 Día 1 (la primera dosis podría dividirse en 100 mg y 900 mg en los Días 1 y 2), y dosis de 1000 mg en los Días 8 y 15 del Ciclo 1, y el Día 1 de cada ciclo subsiguiente, para un total de 6 ciclos. El Día 22 del Ciclo 1, los pacientes en el brazo de venetoclax + obinutuzumab iniciaron el esquema de aumento progresivo de la dosis de 5 semanas de venetoclax [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**]. Después de completar el esquema de aumento progresivo en el ciclo 2 día 28, los pacientes recibieron venetoclax 400 mg una vez al día desde el Ciclo 3 Día 1 hasta el último día del Ciclo 12. Los pacientes aleatorizados al brazo de obinutuzumab + clorambucilo recibieron 0.5 mg/kg de clorambucilo oral el Día 1 y el Día 15 de los Ciclos 1 a 12, en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Cada ciclo fue de 28 días. Después de completar 12 ciclos de venetoclax, los pacientes continuaron con seguimiento para detectar progresión de la enfermedad y supervivencia global.

Las características demográficas y de enfermedad basales fueron similares entre los brazos del estudio (**Tabla 13**).

Tabla 13. Características demográficas y basales en CLL14

| Característica | Venetoclax + Obinutuzumab (N = 216) | Obinutuzumab + Clorambucilo (N = 216) |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Edad, años; mediana (intervalo) | 72 (43-89) | 71 (41-89) |
| Raza blanca; % | 89 | 90 |
| Sexo masculino; % | 68 | 66 |
| Estado funcional del ECOG; % | | |
| 0 | 41 | 48 |
| 1 | 46 | 41 |
| 2 | 13 | 12 |
| Puntuación CIRS, mediana (intervalo) | 9 (0-23) | 8 (1-28) |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | |
|---|----|----|
| Aclaramiento de creatinina < 70 ml/min; % | 60 | 56 |
| Etapa de Binet en la selección; % | | |
| A | 21 | 20 |
| B | 36 | 37 |
| C | 43 | 43 |

En el punto basal, la mediana del recuento de linfocitos fue de 55×10^9 células/l en ambos brazos del estudio. En el Ciclo 1 Día 15, la mediana del conteo disminuyó a 1.03×10^9 células/l (intervalo $0.2-43.4 \times 10^9$ células/l) en el brazo de obinutuzumab + clorambucilo en comparación con 1.27×10^9 células/l (intervalo $0.2-83.7 \times 10^9$ células/l) en el brazo de venetoclax + obinutuzumab.

La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 29 meses (intervalo: 0.1 a 37 meses).

El endpoint primario fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por los investigadores de acuerdo con las directrices del Grupo de Trabajo patrocinado por el Instituto Nacional de Cáncer del Taller Internacional para la Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) actualizado (2008).

Los resultados de eficacia para CLL14 se muestran en la **Tabla 14**. La curva de Kaplan-Meier para PFS se muestra en la Figura 1.

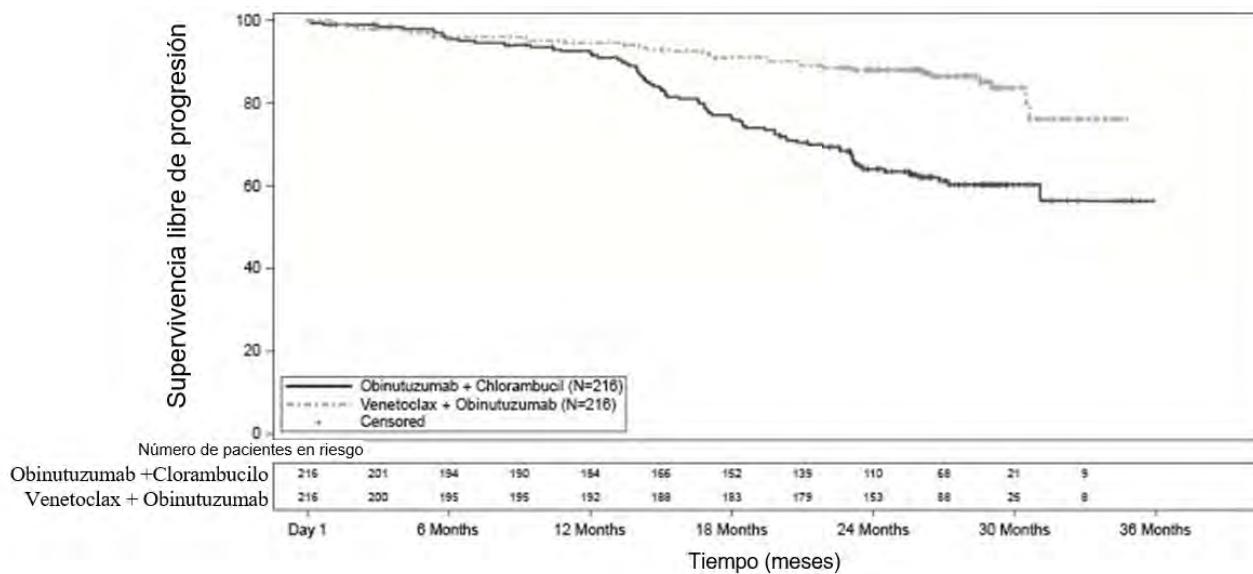
Tabla 14. Resultados de eficacia para CLL14

| | Venetoclax + Obinutuzumab (N = 216) | Obinutuzumab + Clorambucilo (N = 216) |
|--|---|---|
| Supervivencia libre de progresión, evaluada por el investigador | | |
| Número de eventos (%) | 30 (13.9) | 77 (36) |
| Mediana, meses | No se alcanzó | No se alcanzó |
| HR (CI de 95%) | | 0.35 (0.23, 0.53) |
| Valor de p | | <0.0001 |
| Estimación de 12 meses, % (CI de 95%) | 94.6 (91.5, 97.7) | 92.1 (88.4, 95.8) |
| Estimación de 24 meses, % (CI de 95%) | 88.2 (83.7, 95.1) | 64.1 (57.4, 70.8) |
| Supervivencia libre de progresión, evaluado por el IRC | | |
| Número de eventos (%) | 29 (13) | 79 (37) |
| Mediana, meses | No se alcanzó | No se alcanzó |
| HR (CI de 95%) | | 0.33 (0.22, 0.51) |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | |
|--|--------------------|--------------------|
| Valor de p | <0.0001 | |
| Estimación de 12 meses, % (CI de 95%) | 94.6 (91.5, 97.7) | 91.1 (87.3, 95.1) |
| Estimación de 24 meses, % (CI de 95%) | 88.6 (84.2, 93) | 63.7 (57, 70.4) |
| Tasa de respuesta | | |
| ORR, % (CI de 95%) | 85 (79.2, 89.2) | 71 (64.8, 77.2) |
| CR+CRi, % | 50 | 23 |
| PR, % | 35 | 48 |
| Tiempo hasta la siguiente terapia antileucémica | | |
| Número de eventos (%) | 27 (13) | 45 (21) |
| Mediana, meses | No se alcanzó | No se alcanzó |
| Proporción de riesgo (CI de 95%) | 0.6 (0.37, 0.97) | |
| CI = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; CRi = respuesta completa con recuperación de médula incompleta; INV = investigador; IRC = Comité de revisión independiente; MRD = enfermedad residual mínima; ORR = tasa de respuesta global (CR + CRi + nPR + PR); PR = respuesta parcial; HR = índice de riesgo. | | |

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (población de ITT) en CLL14



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

La enfermedad residual mínima (MRD) se evaluó utilizando la reacción en cadena de la polimerasa de oligonucleótido (ASO-PCR) específica de alelo. El límite para un estado negativo fue <1 célula de CLL por 10^4 leucocitos. Los índices de negatividad de MRD independientemente de la respuesta y en pacientes con CR/CRi se muestran en la **Tabla 15**.

Tabla 15. Índices de negatividad de enfermedad residual mínima después de 3 meses de completar el tratamiento en CLL14

| | Venetoclax + Obinutuzumab (N = 216) | Obinutuzumab + Clorambucilo (N = 216) |
|---|---|---|
| Sangre periférica | | |
| Tasa de negatividad de MRD, n (%) | 163 (76) | 76 (35) |
| [CI de 95%] | [69.17, 81.05] | [28.83, 41.95] |
| Valor de p | | <0.0001 |
| Tasa de negatividad de MRD en pacientes con CR/CRi, n (%) | 91 (42) | 31 (14) |
| [CI de 95%] | [35.46, 49.02] | [9.96, 19.75] |
| Valor de p | | <0.0001 |
| Médula ósea | | |
| Índice de negatividad de MRD, n (%) | 123 (57) | 37 (17) |
| [CI de 95%] | [50.05, 63.64] | [12.36, 22.83] |
| Valor de p | | <0.0001 |
| Tasa de negatividad de MRD en pacientes con CR/CRi, n (%) | 73 (34) | 23 (11) |
| [CI de 95%] | [27.52, 40.53] | [6.87, 15.55] |
| Valor de p | | <0.0001 |

CI = intervalo de confianza; CR = respuesta completa

En las muestras pareadas, la concordancia de la negatividad de MRD entre muestras de sangre periférica y las de médula ósea al final del tratamiento fue 91% en el brazo de venetoclax + obinutuzumab y 58% en el brazo de obinutuzumab + clorambucilo.

Se observó el beneficio de la PFS con venetoclax + obinutuzumab versus obinutuzumab + clorambucilo en los siguientes subgrupos: sexo; edad (<65, \geq 65; <75, \geq 75); Etapa de Binet en la selección (A, B, C); CrCL estimada (<70 ml/min, \geq 70 ml/min); mutación del (17P)/TP53 (sí, no); estado mutacional de IGVH (mutado, no mutado).

Resultados informados por el paciente

Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) utilizando el inventario de Síntomas de M.D. Anderson (MDASI)-CLL y la Organización Europea para la Investigación y el Cuestionario de Calidad de Vida en el Tratamiento contra el Cáncer

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Principal 30 (EORTC QLQ-C30). Los pacientes que recibieron venetoclax + obinutuzumab y obinutuzumab + clorambucilo no informaron deterioro respecto al punto basal en el funcionamiento físico, el funcionamiento de desempeño y el estado de salud global/ calidad de vida durante el tratamiento y el seguimiento según el EORTC QLQ-C30, y sin aumento de la carga e interferencia de los síntomas según el MDASI-CLL. La HRQoL se mantuvo en ambos brazos sin aumentar la carga de los síntomas o el empeoramiento observado en los dominios de calidad de vida.

GP28331

Estudio multicéntrico, abierto, no aleatorizado de venetoclax administrado en combinación con obinutuzumab incluyó 32 pacientes con CLL no tratada previamente. La mediana de seguimiento en el estudio fue 27 meses (intervalo: 16 a 39 meses). Veintidós pacientes tuvieron aclaramiento de creatinina basal ≥ 70 ml/min y ECOG basal de 0 o 1, y por lo tanto fueron elegibles para recibir quimioinmunoterapia (por ejemplo, FCR o BR) como tratamiento. Para estos 22 pacientes, la mediana de edad fue de 62 años (intervalo: 47 a 68 años), 68% eran hombres y 50% tenían una puntuación ECOG de 1. Los resultados clave de eficacia fueron consistentes con los observados en CLL14. La tasa de respuesta global fue de 100%, con 73% (16/22) de los pacientes que alcanzaron un CR/CRI (evaluado por el investigador). No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (intervalo: 10 a 33 meses). La tasa de PFS de 12 meses fue 100% (CI del 95%: 100.0 a 100.0) y la tasa de PFS de 24 meses fue 86% (CI del 95%: 72.02 a 100.00). Después de ≥ 3 meses a partir de la última dosis de venetoclax, 68% (15/22) de los pacientes fueron negativos para MRD ($<10^{-4}$) en sangre periférica, evaluados mediante citometría de flujo.

MURANO

MURANO fue un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico, que evaluó la eficacia y la seguridad de Venetoclax en combinación con rituximab versus bendamustina en combinación con rituximab en pacientes con CLL que habían recibido al menos una línea de terapia previa. Los pacientes en el brazo de venetoclax + rituximab completaron el esquema de aumento progresivo de 5 semanas [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**] y recibieron 400 mg de Venetoclax 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 para el Ciclo 1 y de 500 mg/m² en los Ciclos 2 a 6. Cada ciclo fue de 28 días. Los pacientes aleatorizados a bendamustina + rituximab recibieron bendamustina en dosis de 70 mg/m² los Días 1 y 2 durante 6 ciclos y rituximab en la dosis y esquema detallados anteriormente. . 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Se aleatorizó a 389 pacientes en total; 194 al brazo de venetoclax + rituximab y 195 al brazo de bendamustina + rituximab. Las características demográficas y de la enfermedad en la línea basal fueron similares en el brazo de venetoclax + rituximab y en el de bendamustina + rituximab (**Tabla 16**).

Tabla 16. Características demográficas y basales en MURANO

| Característica | Venetoclax+ rituximab (N = 194) | Bendamustina + rituximab (N = 195) |
|--|---------------------------------|------------------------------------|
| Edad, años; mediana (intervalo) | 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; % | | |
| Recuento 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 (intervalo) | 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 (intervalo) | 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 vía del receptor de linfocitos 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 TP53 | 25.0 | 27.7 |
| IgVH no mutado | 68.3 | 68.3 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | |
|--|-----------------|-----------------|
| Tiempo desde el diagnóstico, años; mediana (intervalo) | 6.44 (0.5-28.4) | 7.11 (0.3-29.5) |
| FCR = fludarabina, ciclofosfamida, rituximab. | | |

La mediana de seguimiento al momento del análisis era de 23.8 meses (intervalo: 0.0 a 37.4 meses).

El *endpoint* primario fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por los investigadores de acuerdo con las directrices del Grupo de Trabajo patrocinado por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI-WG) actualizadas por el Taller Internacional para la Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) actualizado (2008).

Los resultados de eficacia de MURANO se muestran en la **Tabla 17**. Las curvas de Kaplan-Meier para la PFS y para la OS se muestran en la Figura 2 y 3, respectivamente.

Tabla 17. Resultados de eficacia de MURANO

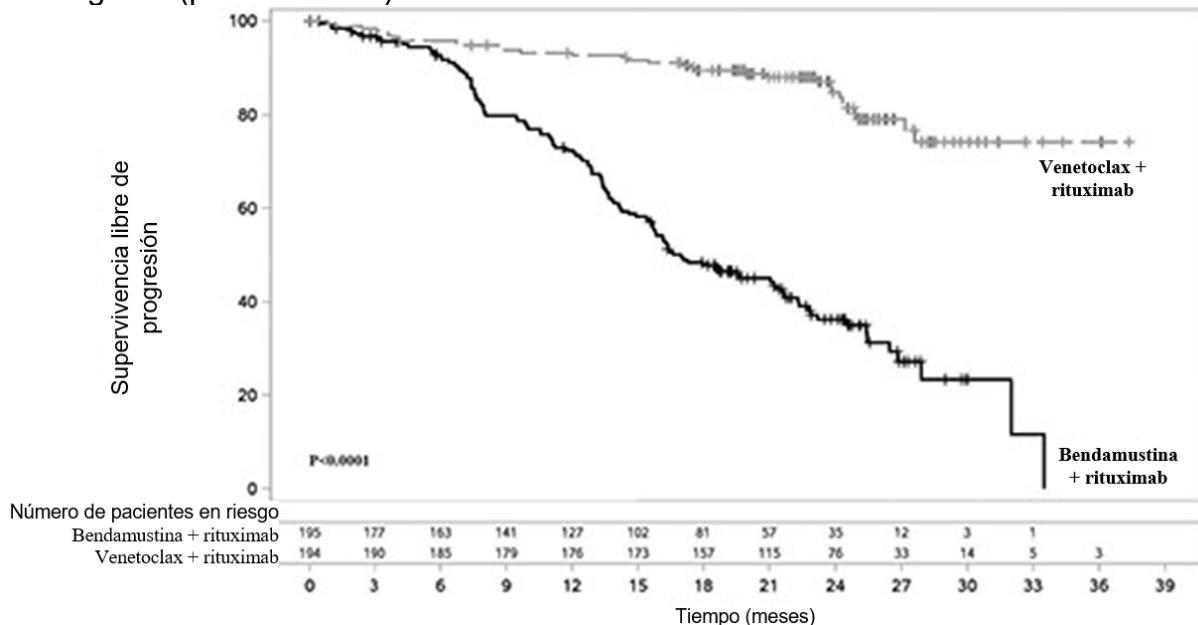
| | Evaluación por el INV | | Evaluación por el IRC | |
|--|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | Venetoclax+ rituximab (N = 194) | Bendamustina + rituximab (N = 195) | Venetoclax + rituximab (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 se alcanzó | 17.0 (15.5, 21.6) | No se alcanzó | 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 ^b | 3.6 ^b |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | | | | | | |
|--|-------------------|------------|-------------------|-------------------|--|--|--|
| nPR, (%) | 3.1 | 6.2 | 1.5 | 0.5 | | | |
| PR, (%) | 63.4 | 53.3 | 82.5 ^b | 68.2 ^b | | | |
| Supervivencia global | | | | | | | |
| Número de muertes (%) | 15 (7.7) | 27 (13.8) | NA | NA | | | |
| Razón de riesgos (CI de 95%) | 0.48 (0.25, 0.90) | | | NA | | | |
| Tiempo hasta la siguiente terapia contra la leucemia | | | | | | | |
| Número de eventos (%) | 23 (11.9) | 83 (42.6) | NA | NA | | | |
| Mediana (meses) | No se alcanzó | 26.4 | NA | NA | | | |
| Razón de riesgos (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 se alcanzó | 16.4 | NA | NA | | | |
| HR (CI de 95%) | 0.17 (0.11, 0.25) | | | NA | | | |
| 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. | | | | | | | |
| ^a Prueba log-rank estratificada. | | | | | | | |
| ^b La discrepancia entre la tasa de CR según la evaluación por el IRC y por el investigador se debió principalmente a la interpretación de la adenopatía residual en las TC. | | | | | | | |
| Dieciocho pacientes en el brazo de venetoclax + rituximab y 3 pacientes del brazo de bendamustina + rituximab presentaron médula ósea negativa y ganglios linfáticos <2 cm. | | | | | | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

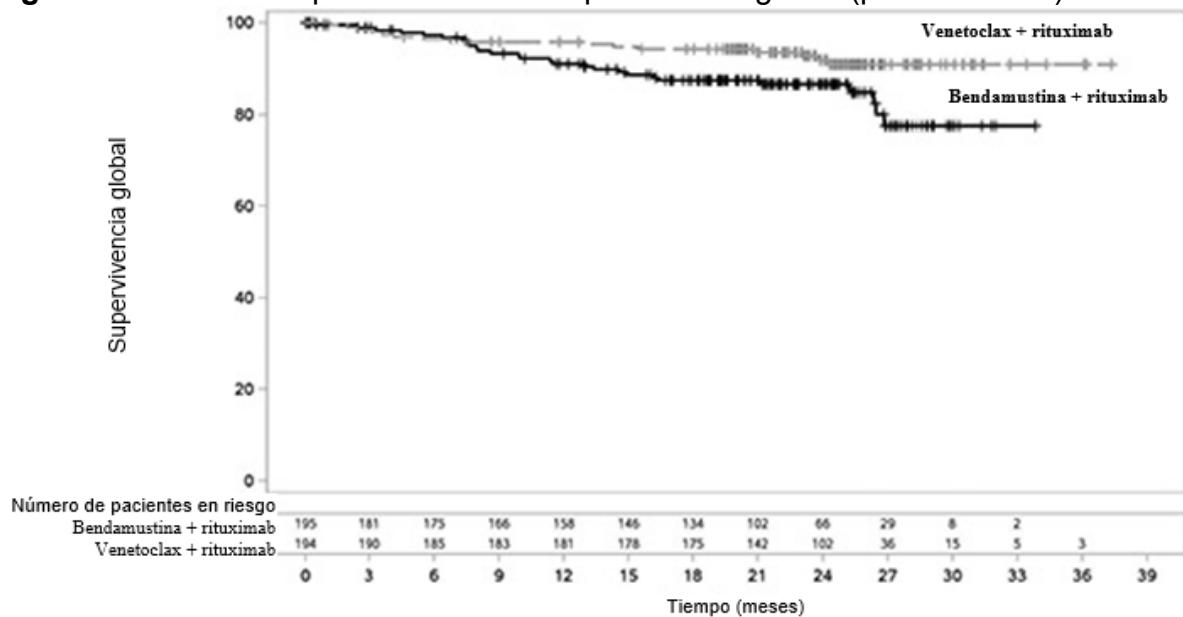
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (población ITT) en MURANO



Al momento del análisis primario (fecha de corte de datos: 8 de mayo de 2017), 65 pacientes completaron el régimen de tratamiento de 24 meses con venetoclax + rituximab sin progresión y 78 pacientes seguían recibiendo venetoclax (+ 18 meses de tratamiento). De los 65 pacientes que se mantuvieron libres de progresión al cabo de 24 meses, solo 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 3. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (población ITT) en MURANO

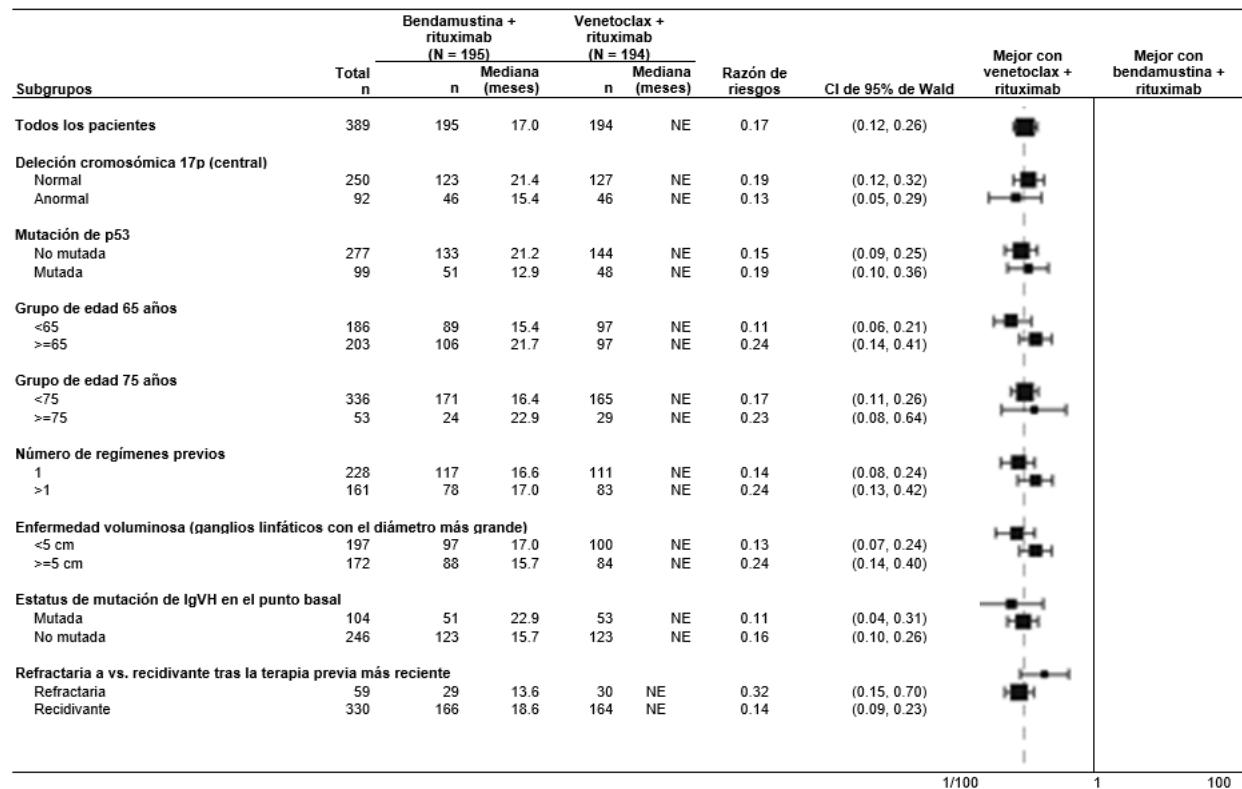


Se evaluó la enfermedad residual mínima (MRD) mediante ASO-PCR) y citometría de flujo. El punto de corte para un estatus negativo fue de una célula de CLL por cada 10^4 leucocitos. Había disponibles datos de la MRD en sangre periférica para casi todos los pacientes (187/194 en el brazo de venetoclax + rituximab versus 179/195 en el brazo de bendamustina + rituximab) y en un subconjunto de pacientes para la médula ósea (74/194 en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab versus 41/195 en el brazo de 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 venetoclax + rituximab versus 23% (45/195) en los pacientes del brazo de bendamustina + rituximab. Las tasas de negatividad de MRD en la médula ósea fueron de 27.3% (53/194 pacientes) en el brazo de venetoclax + rituximab versus 1.5% (3/195 pacientes) en el brazo de bendamustina + rituximab. En la evaluación de la respuesta realizada a los 9 meses, la negatividad de MRD en la sangre periférica fue de 62.4% en el brazo de venetoclax + rituximab versus 13.3% en el brazo de bendamustina + rituximab y esta tasa se mantuvo en el brazo de venetoclax + rituximab durante un mínimo de 9 meses adicionales (59.8% en el brazo de venetoclax + rituximab versus 5.1% en el brazo de bendamustina + rituximab en la última visita para la cual había datos completos disponibles antes de la fecha de corte de los datos clínicos). Las tasas de negatividad de MRD en la médula ósea fueron de 27.3% (53/194 pacientes) en el brazo de venetoclax + rituximab versus 1.5% (3/195 pacientes) en el brazo de bendamustina + rituximab.

El beneficio en términos de la PFS brindado por venetoclax + rituximab versus el tratamiento con bendamustina + rituximab se observó en todos los subgrupos examinados. Los análisis de la PFS por subgrupos preespecificados se muestran en la Figura 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Figura 4. Diagrama de bosque de la PFS evaluada por el investigador en subgrupos del estudio MURANO



El estado de la delección 17p fue determinado basado en los resultados de los ensayos del laboratorio central. La tasa de riesgo no estratificada se muestra sobre el eje X con escala logarítmica. NE = no evaluable.

Resultados Informados por el Paciente

Se evaluó la (HRQoL) mediante (MDASI), el EORTC QLQ-C30 y QLQ-CLL16. Un error en el protocolo en el cronograma de actividades que dio lugar a la omisión de evaluaciones durante el día 1 del inicio de la administración en el brazo de venetoclax + rituximab limitó significativamente el tamaño de la población evaluable según los PRO. Para evaluar qué tan generalizable era la limitada población evaluable según los PRO del brazo de venetoclax + rituximab, se utilizó un resumen de las características basales de la población evaluable según los PROs y de la población ITT para confirmar que los síntomas relacionados con la enfermedad y con el tratamiento fuesen similares en el punto basal en ambos grupos. Los pacientes de ambos brazos mantuvieron sus puntuaciones 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 la limitada población evaluable según los PROs.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

M13-982

El Estudio M13-982 fue un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo, , de 107 pacientes con CLL previamente tratada que presentaban delección 17p. El 65.4% de los pacientes era de sexo masculino y el 97.2% era de raza blanca. La edad mediana fue de 67 años (intervalo: 37 a 85 años) y la mediana del tiempo desde el diagnóstico era de 6.8 años (intervalo: 0.1 a 32 años; N = 106). El número mediano de tratamientos previos contra la CLL era de 2 (intervalo: 1 a 10 tratamientos). En el punto basal el 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 estado funcional del ECOG en el punto basal era de 0 en 39.3%, 1 en 52.3% de los pacientes y 2 en 8.4% de los pacientes.

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 venetoclax por medio de un esquema 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 venetoclax por la vía oral una vez al día hasta que presentaron progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana del tiempo bajo tratamiento al momento de la evaluación fue 12.1 meses (intervalo: 0 a 21.5 meses).

El *endpoint* de eficacia primario fue la tasa de respuesta global (ORR) evaluada por un IRC con base en las directrices del NCI-WG actualizados por el IWCLL (2008). Los resultados de eficacia se proporcionan en la **Tabla 18**.

Tabla 18. Resultados de eficacia en el 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Se evaluó enfermedad residual mínima mediante citometría de flujo en 45 de 107 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 venetoclax. El punto de corte para un estado negativo fue una célula de CLL por 10^4 leucocitos en la muestra (un valor de MRD $<10^{-4}$ se consideró negativo para MRD). El 17% (18/107) de los pacientes fue negativo para MRD en la sangre periférica, incluidos 6 pacientes que también fueron negativos para MRD en la médula ósea.

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 el punto basal y en la Semana 24. Hubo 74 y 77 pacientes, respectivamente, que completaron la evaluación del Funcionamiento de Desempeño (RF) y la evaluación en la escala de síntomas de fatiga en el punto 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, abierto, que enroló a pacientes con CLL previamente tratada incluyendo a pacientes con delección 17p. La eficacia fue evaluada en 57 pacientes que habían recibido una dosis diaria de 400 mg siguiendo un esquema de aumento progresivo. De los 57 pacientes, el 75.4% era de sexo masculino y el 91.2% era de raza blanca. La mediana de edad fue de 66 años (intervalo: 42 a 84 años) y la mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 9 años (intervalo: 1.1 a 27.3 años). El número mediano de tratamientos previos contra la CLL fue 3 (intervalo: 1 a 11 tratamientos). En el punto basal, el 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 estado funcional del ECOG en el punto basal fue 0 para 45.5%, 1 para 52.7% y 2 para 1.8% de los pacientes (la puntuación de 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 delección 11q y 21.4% (12/56) presentaba la delección 17p.

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

Se evaluó la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta (DOR) por parte de los investigadores y de un IRC de acuerdo con las directrices del NCI-WG actualizados por el IWCLL (2008). Los resultados de eficacia se proporcionan en la **Tabla 19**.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Tabla 19. 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, multicéntrico que evaluó la eficacia de venetoclax en pacientes con CLL que habían sido tratados previamente con ibrutinib (Brazo A) o idelalisib (Brazo B) y que presentaron progresión durante o después de la administración de dichos medicamentos. Los pacientes recibieron una dosis diaria de 400 mg de venetoclax siguiendo un esquema de aumento progresivo. Los pacientes continuaron recibiendo venetoclax 400 mg una vez al día hasta que se observó progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se evaluó la eficacia por parte de los investigadores y de un IRC de acuerdo con las directrices del NCI-WG actualizados por el IWCLL (2008). Las evaluaciones de la respuesta se realizaron al cabo de 8 y 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 las 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 fue 66 años (intervalo: 28 a 85 años), el 70% era de sexo masculino y el 92% era de raza blanca. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era de 8.3 años (intervalo: 0.3 a 18.5 años; N = 96). El número mediano de tratamientos previos contra la CLL fue 4 (intervalo: 1 a 15 tratamientos). En el punto basal, el 41% de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

los pacientes presentaba uno o más ganglios de ≥ 5 cm y el 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 con más de 24 semanas de evaluación, a 37 pacientes de la cohorte de expansión 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 108 pacientes evaluados por el investigador y 97 pacientes evaluados por el IRC se muestran en la **Tabla 20**.

Tabla 20. 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 hasta la primera respuesta, mediana, meses (intervalo) | 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 mediana de duración del tratamiento con venetoclax para los 127 pacientes con evaluación realizada por el investigador fue de 10.2 meses (intervalo: 0.1 a 25.6 meses). La mediana de duración del tratamiento con venetoclax para 97 pacientes con evaluación del IRC fue 12.3 meses (intervalo: 0.1 a 25.6 meses).

La tasa de negatividad para MRD en sangre periférica para los 127 pacientes fue 23% (29/127) incluyendo a 5 pacientes que alcanzaron negatividad para MRD en la médula ósea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

13.2 Leucemia mieloide aguda

VIALE-A

VIALE-A fue un estudio de fase 3, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de venetoclax en combinación con azacitidina versus placebo en combinación con azacitidina en pacientes con AML recién diagnosticada que no eran elegibles para quimioterapia intensiva.

Los pacientes en VIALE-A completaron el esquema de aumento progresivo de 3 días hasta una dosis final de 400 mg una vez al día durante el primer ciclo de tratamiento [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN (3.1)**] y recibieron 400 mg de venetoclax por vía oral una vez al día los días 1 - 28 más 75 mg/m² de azacitidina ya sea por vía intravenosa o subcutánea los días 1 - 7 de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 del ciclo 1. Durante el aumento escalonado, los pacientes recibieron profilaxis para el TLS y fueron hospitalizados para su monitoreo.

Una vez que la evaluación de la médula ósea confirmó la remisión, definida como menos del 5 % de blastocitos de leucemia con citopenia después del tratamiento del ciclo 1, venetoclax o placebo se interrumpieron hasta 14 días o hasta lograr ANC \geq 500/ μ l y recuento de plaquetas \geq 50 \times 10³/ μ l. Azacitidina se reanudó el mismo día que venetoclax o placebo después de la interrupción [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN (3.5)**]. La reducción de la dosis de azacitidina se implementó en el ensayo clínico para el tratamiento de la toxicidad hematológica. Los pacientes continuaron recibiendo ciclos de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 431 pacientes: 286 al brazo de venetoclax + azacitidina y 145 al brazo de placebo + azacitidina. Las características demográficas y de la enfermedad basales se muestran en la tabla 21.

Tabla 21. Características demográficas y de la enfermedad basales en pacientes con AML

| Características | Venetoclax+Azacitidina N = 286 | Placebo+Azacitidina N = 145 |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Edad, años, mediana (intervalo) | 76 (49, 91) | 76 (60, 90) |
| Raza | | |
| Blanco; % | 76 | 75 |
| Negro o Afroamericano; % | 1.0 | 1.4 |
| Asiático; % | 23 | 23 |
| Hombres; % | 60 | 60 |
| Estado funcional del ECOG; % 0-1 | 55 | 56 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | |
|---|--------------|--------------|
| 2 | 40 | 41 |
| 3 | 5.6 | 3.4 |
| Blastocitos de la médula ósea; % | | |
| <30% | 30 | 28 |
| ≥30% a <50% | 21 | 23 |
| ≥50% | 49 | 49 |
| Antecedentes de la enfermedad; % | | |
| AML de nueva aparición | 75 | 76 |
| AML secundaria | 25 | 24 |
| Riesgo citogenético detectado ^a % | | |
| Intermedio | 64 | 61 |
| Desfavorable | 36 | 39 |
| Análisis de mutaciones detectadas; n/N ^b (%) | | |
| <i>IDH1 or IDH2</i> ^{c,d} | 61/245 (25) | 28/127 (22) |
| <i>IDH1</i> ^c | 23/245 (9.4) | 11/127 (8.7) |
| <i>IDH2</i> ^d | 40/245 (16) | 18/127 (14) |
| <i>FLT3</i> ^e | 29/206 (14) | 22/108 (20) |
| <i>NPM1</i> ^f | 27/163 (17) | 17/86 (20) |
| <i>TP53</i> ^f | 38/163 (23) | 14/86 (16) |

^aSegún las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) de 2016.

^bCantidad de muestras de BMA evaluables recibidas en la visita basal.

^cDetectada con el ensayo *IDH1 RealTime* de Abbott.

^dDetectada con el ensayo *IDH2 RealTime* de Abbott.

^eDetectado con el ensayo de mutación LeukoStrat® CDx *FLT3*.

^fDetectado con el ensayo *MyAML*®.

Los endpoints dobles primarios del estudio fueron la supervivencia general (OS) calculada desde la fecha de la aleatorización hasta la muerte por cualquier y la tasa de remisión completa compuesta (remisión completa + remisión completa con recuperación incompleta de los recuentos sanguíneos ; CR+CRi). La mediana general de seguimiento al momento del análisis fue aproximadamente 20.5 meses (intervalo: <0.1 a 30.7 meses).

Venetoclax + azacitidina demostraron una reducción del 34 % en el riesgo de muerte en comparación con placebo + azacitidina ($p <0.001$). Los resultados de eficacia se presentan en la **Tabla 22** y la **Tabla 23**.

Tabla 22. Supervivencia global en el momento del segundo análisis interino (fecha límite de corte de los datos 4 de enero de 2020) y tasa de remisión completa compuesta en el momento del primer análisis interino (fecha límite de corte de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

datos 1 de octubre de 2019) en pacientes con AML recién diagnosticada en VIALE-A

| Endpoint | Venetoclax + azacitidina | Placebo + azacitidina |
|---|---------------------------------|------------------------------|
| Supervivencia global | (N = 286) | (N = 145) |
| Número de muertes n (%) | 161 (56) | 109 (75) |
| Mediana ^a de supervivencia, meses (CI del 95 %) | 14.7 (11.9, 18.7) | 9.6 (7.4, 12.7) |
| Índice de riesgo ^b (IC del 95 %) | 0.66 (0.52, 0.85) | |
| valor de p ^b | <0.001 | |
| CR + CRi^c | (N = 147) | (N = 79) |
| n (%) (CI del 95 %) | 96 (65) (57, 73) | 20 (25) (16, 36) |
| valor de p ^d | <0.001 | |

CI = intervalo de confianza.

La CR (remisión completa) se definió como el recuento absoluto de neutrófilos >1000/ μ l, plaquetas >100 000/ μ l, independencia de transfusión de glóbulos rojos y médula ósea con <5 % de blastocitos. Ausencia de blastocitos circulantes y blastocitos con bastones de Auer; ausencia de enfermedad extramedular; CRi = remisión completa con recuperación incompleta de los recuentos sanguíneos.

^aEstimación de Kaplan-Meier.

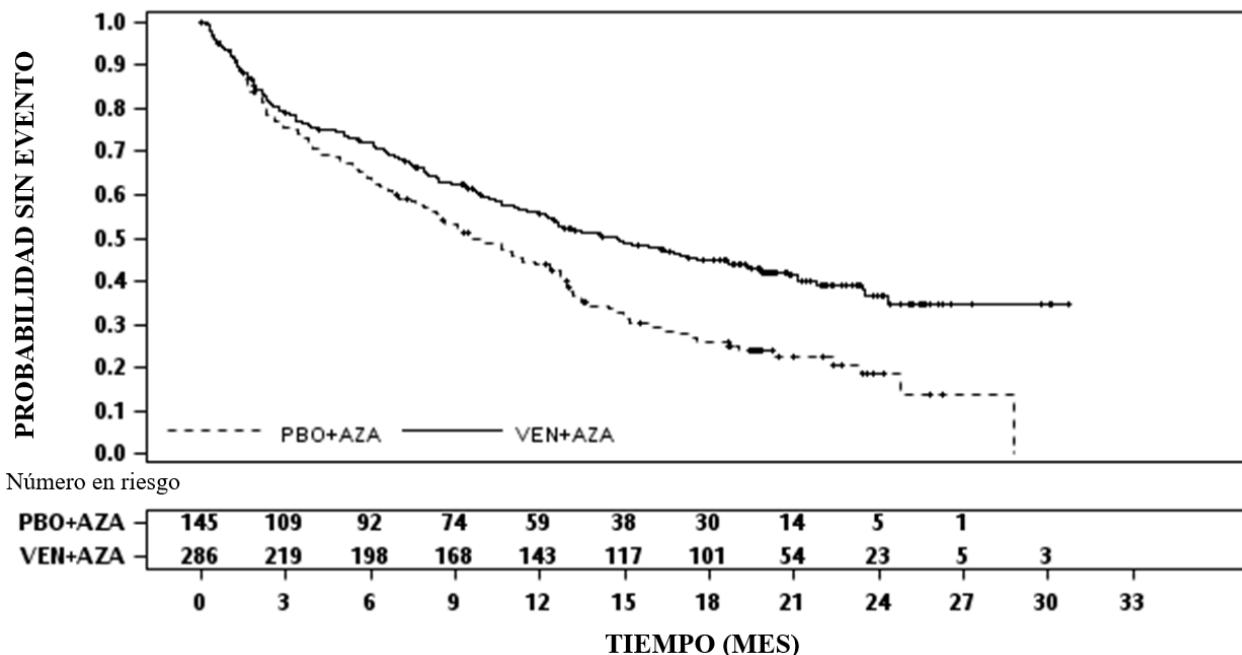
^bLa estimación del índice de riesgo (venetoclax + azacitidina versus placebo + azacitidina) se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por citogenética (riesgo intermedio, riesgo malo) y edad (18 - <75, \geq 75) según lo asignado en la aleatorización; valor de p basado en la prueba de intervalo logarítmico estratificada por los mismos factores.

^cLa tasa de CRi + CRi proviene de un análisis interino planificado de los primeros 226 pacientes aleatorizados con 6 meses de seguimiento.

^dEl valor de P proviene de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por edad (18 - <75 años, \geq 75 años) y citogenética (riesgo intermedio, riesgo desfavorable).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en VIALE-A



Los *endpoints* secundarios de eficacia clave se presentan en la **Tabla 23** que figura a continuación.

Tabla 23. Endpoints de eficacia adicionales en VIALE-A

| Endpoint | Venetoclax + azacitidina (N = 286) | Placebo + azacitidina (N = 145) |
|--|---------------------------------------|------------------------------------|
| CR, n (%) (CI del 95 %) | 105 (37) (31, 43) | 26 (18) (12, 25) |
| valor de p ^a | <0.001 | |
| Mediana de la DOR ^b (meses) (CI del 95 %) | 17.5 (15.3, NE) | 13.3 (8.5, 17.6) |
| CR + CRh, n (%) (CI del 95 %) | 185 (65) (59, 70) | 33 (23) (16, 31) |
| valor de p ^a | <0.001 | |
| Mediana de la DOR ^b (meses) (CI del 95 %) | 17.8 (15.3, NE) | 13.9 (10.4, 15.7) |
| CR + CRi, n (%) (CI del 95 %) | 190 (66) (61, 72) | 41 (28) (21, 36) |
| Mediana de la DOR ^b (meses) (CI del 95 %) | 17.5 (13.6, NE) | 13.4 (5.8, 15.5) |
| Tasa de CR + CRh para el inicio del ciclo 2, n (%) (CI del 95 %) | 114 (40) (34, 46) | 8 (6) (2, 11) |
| valor de p ^a | <0.001 | |
| Tasa de CR + CRi para el inicio del ciclo | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | |
|---|---|----------------------------------|
| 2, n (%) (CI del 95 %) | 124 (43) (38, 49) | 11 (8) (4, 13) |
| valor de p ^a | | <0.001 |
| Tasa de CR + CRh en el subgrupo <i>FLT3</i> , n/N (%) (CI del 95 %) | 19/29 (66) (46, 82) | 4/22 (18) (5, 40) |
| Valor de p ^c | | 0.001 |
| Tasa de CR + CRi en el subgrupo <i>FLT3</i> , n/N (%) (CI del 95 %) | 21/29 (72) (53, 87) | 8/22 (36) (17, 59) |
| valor de p ^c | | 0.021 |
| Tasa de CR + CRh en el subgrupo <i>IDH1/2</i> , n/N (%) (CI del 95 %) | 44/61 (72) (59, 83) | 2/28 (7) (1, 24) |
| valor de p ^c | | <0.001 |
| Tasa de CR + CRi en el subgrupo <i>IDH1/2</i> , n/N (%) (CI del 95 %) | 46/61 (75) (63, 86) | 3/28 (11) (2, 28) |
| valor de p ^c | | <0.001 |
| OS en el subgrupo <i>IDH1/IDH2</i> Número de muertes, n/N (%) Mediana de la OS ^f , meses (CI del 95 %) Índice de riesgo ^g (CI del 95 %) | 29/61 (48) No alcanzado (12.2, No estimable) 0.34 (0.20, 0.60) | 24/28 (86) 6.2 (2.3, 12.7) |
| valor de p ^g | | <0.0001 |
| Tasa de independencia de la transfusión de plaquetas, n (%) (CI del 95 %) | 196 (69) (63, 74) | 72 (50) (41, 58) |
| Valor de p ^a | | <0.001 |
| Tasa de independencia de la transfusión de glóbulos rojos, n (%) (CI del 95 %) | 171 (60) (54, 66) | 51 (35) (27, 44) |
| Valor de p ^a | | <0.001 |
| Tasa de respuesta de la MRD de CR + CRi ^e n/ (%) (CI del 95 %) | 67 (23) (19, 29) | 11 (8) (4, 13) |
| Valor de p ^a | | <0.001 |
| Supervivencia libre de eventos (EFS) Número de eventos EFS n (%) Mediana de la EFS ^f , meses (CI del 95 %) | 191 (67) 9.8 (8.4, 11.8) | 122 (84) 7.0 (5.6, 9.5) |
| Índice de riesgo ^d (CI del 95 %) | | 0.63 (0.50, 0.80) |
| valor de p ^d | | <0.001 |

CI = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRh = remisión completa con recuperación hematológica parcial; CRi = remisión completa con recuperación incompleta de los recuentos sanguíneos; NE = no estimable.

La CR (remisión completa) se definió como el recuento absoluto de neutrófilos >1000/ μ l, plaquetas >100 000/ μ l, independencia de transfusión de glóbulos rojos y médula ósea con <5 % de blastocitos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Ausencia de blastocitos circulantes y blastocitos con bastones de Auer; ausencia de enfermedad extramedular.

CR + CRi = remisión completa + remisión completa con recuperación incompleta de los recuentos sanguíneos; DOR = duración de la respuesta; FLT = tirosina cinasa de tipo FMS; IDH = isocitrato deshidrogenasa; MRD = enfermedad residual mínima/mensurable.

La independencia de la transfusión se define como un periodo de al menos 56 días consecutivos (≥ 56 días) sin transfusiones después de la primera dosis del medicamento del estudio y antes de la última dosis del medicamento del estudio +30 días, o antes de la recaída o la progresión de la enfermedad o antes del inicio de la terapia posterior al tratamiento, lo que se produzca antes.

CRh (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como $< 5\%$ de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y recuperación parcial de los recuentos en sangre periférica (plaquetas $> 50\,000/\mu\text{l}$ y ANC $> 500/\mu\text{l}$).

^aEl valor de P es de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por edad (18 - < 75 años, ≥ 75 años) y citogenética (riesgo intermedio, riesgo desfavorable).

^b La DOR (duración de la respuesta) se definió como el tiempo desde la primera respuesta de CR para la DOR de CR, desde la primera respuesta de CR o CRi para la DOR de CR + CRi, o desde la primera respuesta de CR o CRh para la DOR de CR + CRh, hasta la primera fecha de recaída morfológica confirmada, enfermedad progresiva confirmada o muerte debida a la progresión de la enfermedad, lo que se produzca antes. Mediana de la DOR de la estimación de Kaplan-Meier.

^cEl valor de P es de la prueba exacta de Fisher.

^dEstimación del índice de riesgo (venetoclax + azacitidina versus placebo + azacitidina) con base en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por edad (18 - < 75 años, ≥ 75 años) y citogenética (riesgo intermedio, riesgo desfavorable) según lo asignado en la aleatorización; valor de p basado en la prueba de intervalo logarítmico estratificada por los mismos factores.

^eLa tasa de respuesta de la MRD de CR + CRi se define como el % de pacientes que alcanzan una CR o CRi y demostró una respuesta de MRD de $< 10^{-3}$ blastocitos en la médula ósea según lo determinado por un ensayo de citometría de flujo multicolor centralizado y estandarizado.

^fEstimación de Kaplan-Meier.

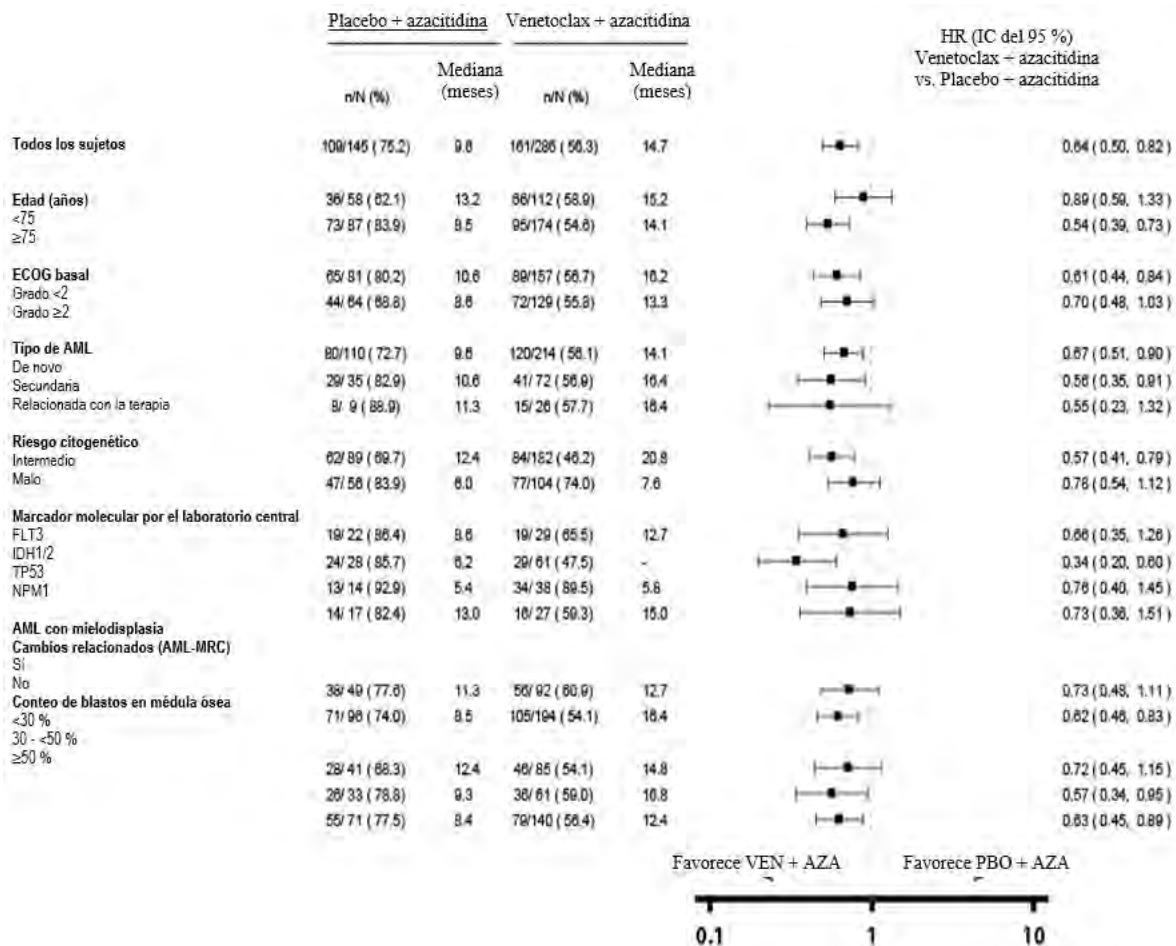
^gEstimación del índice de riesgo (venetoclax + azacitidina versus placebo + azacitidina) con base en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado. Valor de p de la prueba de log-rank no estratificada

De los pacientes que dependían de la transfusión de RBC en la visita basal y tratados con venetoclax + azacitidina, el 49 % (71/144) se volvieron independientes de la transfusión. De los pacientes que dependían de la transfusión de plaquetas en la visita basal y tratados con venetoclax + azacitidina, el 50 % (34/68) se volvieron independientes de la transfusión.

La mediana del tiempo hasta la primera respuesta de CR o CRi fue de 1.3 meses (intervalo, 0.6 a 9.9 meses) con tratamiento con venetoclax + azacitidina. La mediana del tiempo hasta la mejor respuesta de CR o CRi fue de 2.3 meses (intervalo, 0.6 a 24.5 meses).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Figura 6. Gráfico de bosque de la supervivencia global por subgrupos de VIALE-A



La razón de riesgo (HR) sin estratificar se muestra en el eje X con escala logarítmica.

“-” = no estimable

Se evaluó la fatiga mediante el Sistema de Información de la Medición de los Resultados Informados por el Paciente (PROMIS), Formulario Corto de Fatiga en el Cáncer (SF 7a), y se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) por el cuestionario del estado general de salud/calidad de vida (GHS/QoL) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30). Los pacientes que recibieron venetoclax + azacitidina no mostraron diferencias clínicamente significativas en la media de cambio de la puntuación de fatiga basal evaluada mediante el uso de PROMIS-SF 7a que los pacientes tratados con placebo + azacitidina (-3.036 versus -0.796, -2.263 versus -1.976, -3.377 versus -0.990, -2.209 versus -1.745 y -1.644 versus -1.453 en los ciclos 5, 7, 9, 11 y 13, respectivamente).

Los pacientes tratados con venetoclax + azacitidina observaron un mayor tiempo hasta el deterioro definido como el primer evento de empeoramiento de al menos 10 en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

puntuación del Estado general de salud de EORTC-QLQ-C30 (16.5 meses; CI del 95 %: 9.76, no estimable) que los pacientes tratados con placebo + azacitidina (9.3 meses; CI del 95 %: 4.67, 16.60; $p = 0.066$). Los pacientes que recibieron venetoclax + azacitidina no experimentaron fatiga adicional significativa o disminución en la HRQoL en comparación con los pacientes que recibieron placebo + azacitidina.

M14-358

Se estableció la eficacia de venetoclax en un estudio clínico no aleatorizado de venetoclax en combinación con azacitidina ($n = 84$) o con decitabina ($n = 31$) en pacientes con AML de diagnóstico reciente que eran inelegibles para una quimioterapia intensiva.

Los pacientes recibieron venetoclax con la aplicación de un aumento progresivo diario hasta alcanzar una dosis final de 400 mg una vez al día. Durante el aumento progresivo los pacientes recibieron profilaxis para TLS y fueron hospitalizados para su monitoreo. Se administró azacitidina en dosis de 75 mg/m^2 por vía intravenosa o subcutánea en los Días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días comenzando en el Día 1 del Ciclo 1. Se administró decitabina en dosis de 20 mg/m^2 por vía intravenosa en los Días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días comenzando en el Día 1 del Ciclo 1.

Una vez que la evaluación de la médula ósea confirmó una remisión, definida como menos del 5 % de blastocitos de leucemia con citopenia después del tratamiento del ciclo 1, venclexta se interrumpió hasta un máximo de 14 días o hasta un ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ y un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Los pacientes continuaron recibiendo ciclos de tratamiento hasta que presentaron progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se implementó una reducción de la dosis de azacitidina en el estudio clínico para el manejo de la toxicidad hematológica (ver la información de prescripción completa para azacitidina). No se implementaron reducciones de la dosis de la decitabina en el estudio clínico.

La **Tabla 24** resume las características demográficas y de la enfermedad basales de la población de estudio.

Tabla 24. Características basales de los pacientes con AML tratados con venetoclax en combinación con un agente hipometilante (M14-358)

| Características | Venetoclax + azacitidina N = 84 | Venetoclax + decitabina N = 31 |
|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Edad, años; mediana (intervalo) | 74.5 (61-90) | 72 (65-86) |
| Raza blanca; % | 91 | 87.1 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | |
|--|------------|-----------|
| Sexo masculino; % | 61 | 48 |
| Estado funcional del ECOG; % | | |
| 0-1 | 69 | 87 |
| 2 | 28 | 13 |
| 3 | 2 | 0 |
| Blastocitos en médula ósea; % | | |
| <30% | 29 | 23 |
| ≥30% a <50% | 35 | 45 |
| ≥50% | 37 | 32 |
| Historial de trastorno hematológico antecedente; % | 20 | 16 |
| Análisis de mutaciones; % (casos identificados/pruebas realizadas) | | |
| TP53 | 22 (16/74) | 27 (6/22) |
| IDH1 o IDH2 | 27 (20/74) | 23 (5/22) |
| FLT-3 | 15 (11/74) | 14 (3/22) |
| NPM1 | 19 (14/74) | 18 (4/22) |
| Riesgo citogenético ^{a,b} ; % | | |
| Intermedio | 60 | 52 |
| Desfavorable | 39 | 48 |

^a Según lo define la caracterización del riesgo de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) en su versión de 2014.

^b No hubo mitosis en un paciente (se excluyó al riesgo favorable mediante un análisis de hibridación fluorescente *in situ* [FISH]).

La mediana de seguimiento fue 28.9 meses (intervalo: 0.4 a 42.0 meses) para venetoclax en combinación con azacitidina y 40.4 meses (intervalo: 0.7 a 42.7 meses) para venetoclax en combinación con decitabina.

Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 25 y 26 y fueron similares para ambas combinaciones.

Tabla 25. Resultados de eficacia para pacientes con AML de diagnóstico reciente tratados con venetoclax en combinación con un agente hipometilante (M14-358)

| Criterio de valoración | Venetoclax + azacitidina N = 84 | Venetoclax + decitabina N = 31 |
|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| CR, n (%) | 37 (44) | 17 (55) |
| CI de 95% | (33, 55) | (36, 73) |
| DOR ^a mediana (meses) | 23.5 | 21.3 |
| CI de 95% | (15.1, 30.2) | (6.9, NE) |
| CRi, n (%) | 23 (27) | 6 (19) |
| CI de 95% | (18, 38) | (8, 38) |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | |
|--|--------------|-------------|
| DOR ^a mediana (meses) | 10.6 | 6.1 |
| CI de 95% | (5.6, NE) | (3.0, 16.5) |
| CR+CRi, n (%) | 60 (71) | 23 (74) |
| CI de 95% | (61, 81) | (55, 88) |
| DOR ^a mediana (meses) | 21.9 | 15.0 |
| CI de 95% | (15.1, 30.2) | (7.2, 30.0) |
| CRh, n (%) | 17 (20) | 5 (16) |
| CI de 95% | (12, 30) | (6, 34) |
| DOR ^a mediana (meses) | 7.9 | 7.2 |
| CI de 95% | (5.8, NE) | (2.4, 15.3) |
| CR+CRh, n (%) | 54 (64) | 22 (71) |
| CI de 95% | (53, 74) | (52, 86) |
| DOR ^a mediana (meses) | 21.7 | 15.3 |
| CI de 95% | (14.6, 30.3) | (7.2, 30.2) |
| Tasa de independencia de transfusiones, n/N (%) | | |
| Eritrocitos ^b | 26/51 (51) | 13/23 (57) |
| Plaquetas ^c | 16/27 (59) | 3/5 (60) |
| <p>CI = intervalo de confianza; NE = no estimable.</p> <p>La CR (remisión completa) se definió como un recuento absoluto de neutrófilos de $\geq 1000/\mu\text{l}$, un recuento de plaquetas de $\geq 100000/\mu\text{l}$, independencia de transfusiones de eritrocitos y médula ósea con $< 5\%$ de blastocitos. Ausencia de blastocitos circulantes y de blastocitos con bastones de Auer y ausencia de enfermedad extramedular.</p> <p>La CRh (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como $< 5\%$ de blastocitos en la médula ósea, ausencia de evidencia de enfermedad y recuperación parcial de los recuentos en sangre periférica (plaquetas, $> 50000/\mu\text{l}$; recuento absoluto de neutrófilos, $> 500/\mu\text{l}$).</p> <p>La CRI (remisión completa con recuperación incompleta de los recuentos sanguíneos) se definió aplicando los mismos criterios de la CR exceptuando una neutropenia residual de $< 1000/\mu\text{l}$ o una trombocitopenia de $< 100000/\mu\text{l}$.</p> <p>^a La DOR (duración de la respuesta) se definió como el tiempo desde la primera respuesta de CR para la DOR de CR, o desde la primera respuesta de CRI para la DOR de CRi, o desde la primera respuesta de CR o CRI para la DOR de CR + CRi, o desde la primera respuesta de CRh para la DOR de CRh, o desde la primera respuesta de CR + CRh para la DOR de CR + CRh, hasta la primera fecha de recaída, progresión clínica de la enfermedad o muerte debida a la progresión de la enfermedad, lo que se produzca antes. La mediana de la DOR de la estimación de Kaplan-Meier.</p> <p>^b Se evaluó para los pacientes que eran dependientes de transfusiones de eritrocitos en el punto basal.</p> <p>^c Se evaluó para los pacientes que eran dependientes de transfusiones de plaquetas en el punto basal.</p> | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Tabla 26. Tiempo hasta la respuesta en pacientes con AML tratados con venetoclax en combinación con un agente hipometilante (M14-358)

| Criterio de valoración | [Venetoclax] en combinación con azacitidina N = 84 | [Venetoclax] en combinación con decitabina N = 31 |
|--|---|--|
| Mediana del tiempo hasta la MEJOR respuesta de CR (meses) Intervalo (meses) | 2.1 (0.7 – 10.9) | 3.6 (1.2 – 17.6) |
| Mediana del tiempo hasta la PRIMERA respuesta de CR+CRh (meses) Intervalo (meses) | 1.0 (0.7 – 8.9) | 1.8 (0.8 – 13.8) |
| Mediana del tiempo hasta la PRIMERA respuesta de CR+CRi (meses) Intervalo (meses) | 1.2 (0.7 – 7.7) | 1.9 (0.9 – 5.4) |

Venetoclax en combinación con azacitidina

Los resultados de eficacia se muestran en las **Tablas 25 y 26**.

La supervivencia global mediana para los pacientes tratados con venetoclax en combinación con azacitidina fue de 16.4 meses (CI de 95%: 11.3, 24.5).

Se observaron remisiones (CR o CRh) en subgrupos con diferentes características basales. Se observó una tasa de remisión similar para los pacientes con riesgo citogenético desfavorable y para los pacientes con riesgo citogenético intermedio (58 % y 70 %, respectivamente). Las tasas de remisión para los pacientes con las mutaciones identificadas señaladas a continuación fueron las siguientes: *TP53*, 56 % (9/16); *IDH1* o 2, 75 % (15/20); *FLT-3*, 64 % (7/11) y *NPM1*, 71 % (10/14).

Se observaron remisiones (CR o CRi) en subgrupos con diferentes características basales. En el caso de los pacientes con citogenética de riesgo desfavorable o intermedio se observaron tasas de remisión similares, las tasas fueron del 67 % o del 76 %, respectivamente. En el caso de los pacientes con las siguientes mutaciones identificadas, las remisiones fueron las siguientes: *TP53*: 56 % (9/16), *IDH1* / 2: 90 % (18/20), *FLT-3*: 64 % (7/11) y *NPM1*: 79 % (11/14).

Se evalúo la enfermedad residual mínima con base en muestras de aspirado de médula ósea para los pacientes que alcanzaron CR o CRh después del tratamiento con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

venetoclax en combinación con azacitidina. De esos pacientes, 52 % (28/54) alcanzó una MRD de menos de una célula de AML por cada 10³ leucocitos en la médula ósea.

Se evaluó la enfermedad residual mínima a partir de muestras de aspirado de médula ósea para los pacientes que alcanzaron CR o CRI después del tratamiento con venetoclax en combinación con azacitidina. De esos pacientes, 48 % (29/60) alcanzó MRD de menos de una célula de AML por cada 10³ leucocitos en la médula ósea.

De los pacientes que fueron tratados con venetoclax en combinación con azacitidina, 18 % (15/84) alcanzó una CR/CRI y subsecuentemente recibió un trasplante de células madre.

Venetoclax en combinación con decitabina

Los resultados de eficacia se muestran en las **Tablas 25 y 26**. La mediana de supervivencia global para los pacientes tratados con venetoclax en combinación con decitabina fue 16.2 meses (CI de 95%: 9.1, 27.8).

Se observaron remisiones (CR o CRh) en subgrupos con diferentes características basales. En el caso de los pacientes con citogenética de riesgo desfavorable o intermedio, se observaron tasas de remisión similares, ya que las tasas fueron 73 % y 69 %, respectivamente.. En el caso de los pacientes con las siguientes mutaciones identificadas, las mutaciones fueron las siguientes: TP53, 4/6; IDH1 o 2, 5/5; FLT-3, 1/3; NPM1, 4/4.

Se observaron remisiones (CR o CRI) en subgrupos con diferentes características basales. En el caso de los pacientes con citogenética de riesgo desfavorable o intermedio, se observaron tasas de remisión similares, ya que las tasas fueron 66 % (21/32: todas las dosis de venetoclax + decitabina) o 78 % (32/41: todas las dosis de venetoclax + decitabina), respectivamente. En el caso de los pacientes con las siguientes mutaciones identificadas, las remisiones fueron las siguientes para todas las dosis de venetoclax + decitabina: TP53: 6/11, IDH1 / 2: 9/9, FLT-3: 3/6 y NPM1: 7/7.

Se evaluó la enfermedad residual mínima con base en muestras de aspirado de médula ósea para los pacientes que alcanzaron CR o CRh después del tratamiento con venetoclax en combinación con decitabina. De esos pacientes, 36 % (8/22) alcanzó una MRD de menos de una célula de AML por cada 10³ leucocitos en la médula ósea.

Se evaluó la enfermedad residual mínima con base en muestras de aspirado de médula ósea para los pacientes que alcanzaron CR o CRI después del tratamiento con venetoclax en combinación con decitabina. De esos pacientes, 39 % (9/23) alcanzó MRD de menos de una célula de AML por cada 10³ leucocitos en la médula ósea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

De los pacientes que fueron tratados con venetoclax en combinación con decitabina, 13 % (4/31) alcanzó una CR/CRi y subsecuentemente recibió un trasplante de células madre.

VIALE-C

La eficacia y seguridad de venetoclax en 211 pacientes con AML recién diagnosticada se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo (M16-043).

Los pacientes en VIALE-C completaron el esquema de aumento progresivo de 4 días hasta alcanzar una dosis final de 600 mg una vez al día durante el primer ciclo de tratamiento [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN (3)**] y recibieron 600 mg de venetoclax por vía oral una vez al día los días 1 a 28 más 20 mg/m² de citarabina en dosis baja por vía subcutánea (SC) una vez al día los días 1 a 10. El placebo por vía oral una vez al día se administró los días 1 a 28 más 20 mg/m² de citarabina en dosis baja por vía SC una vez al día los días 1 a 10.

Una vez que la evaluación de la médula ósea confirmó una remisión, definida como menos del 5 % de blastocitos de leucemia con citopenia después del tratamiento del ciclo 1, venetoclax o placebo se interrumpieron hasta 14 días o hasta un ANC \geq 500/ μ l y recuento de plaquetas \geq 25 \times 10³/ μ l. Los pacientes continuaron recibiendo ciclos de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La reducción de la dosis de citarabina en dosis baja no se implementó en el ensayo clínico.

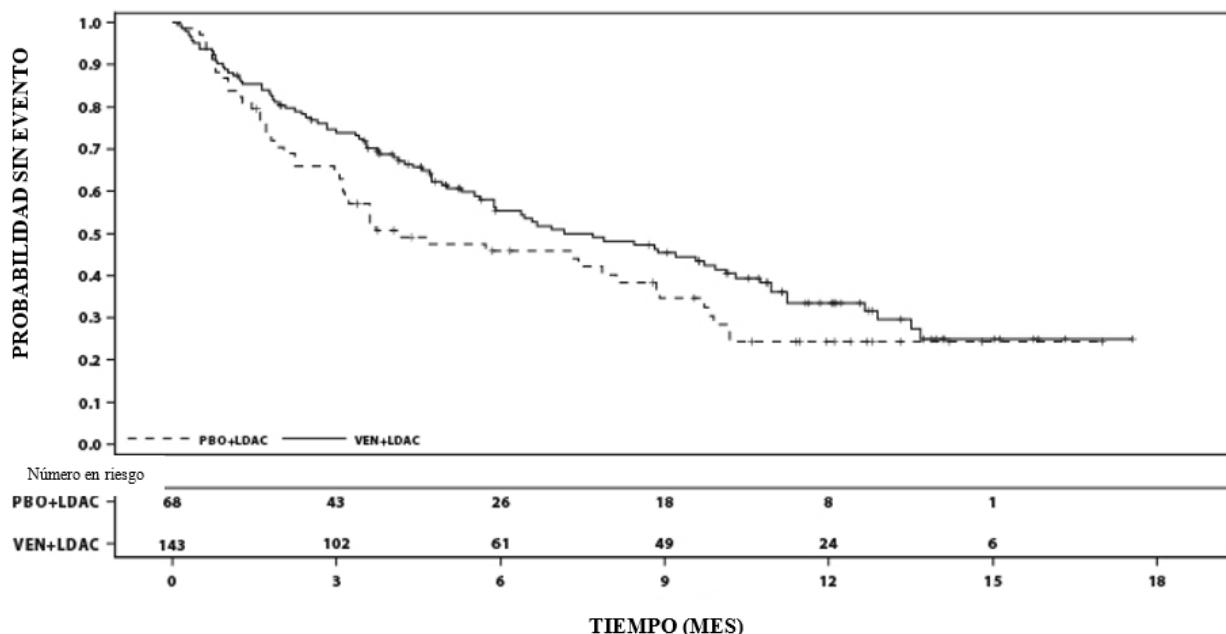
Las características demográficas y de la enfermedad basales fueron similares entre los brazos de venetoclax + citarabina en dosis baja y placebo + citarabina en dosis baja. La mediana de edad fue de 76 años (intervalo: 36 a 93 años); el 55 % eran hombres y el 71 % eran blancos, y el estado funcional del ECOG en la basal fue 0 o 1 en el 51 % de los pacientes y 2 en el 42 % de los pacientes. Hubo 62 % de pacientes con AML de nueva aparición y 38 % con AML secundaria. En el punto basal, el 27 % de los pacientes tenían recuento de blastocitos en médula ósea \geq 30 % - <50 %, y el 44 % tenía \geq 50 %. El riesgo citogenético intermedio o desfavorable estuvo presente en el 63 % y el 32 % de los pacientes, respectivamente. Entre 164 sujetos con muestras se detectaron las siguientes mutaciones: 19 % (31) con *TP53*, 20 % (33) con *IDH1* o *IDH2*, 18 % (29) con *FLT3* y 15 % (25) con *NPM1*.

En el momento del análisis primario para la OS, los pacientes tenían una mediana de seguimiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 17.6 meses). La mediana de OS en el brazo venetoclax + citarabina en dosis baja fue 7.2 meses (CI del 95 %: 5.6, 10.1) y en el brazo de placebo con citarabina en dosis baja fue de 4.1 meses (CI del 95 %: 3.1, 8.8). El índice de riesgo fue 0.75 (CI del 95 %: 0.52, 1.07; p = 0.114) que representa una reducción del 25 % en el riesgo de muerte para los pacientes tratados con venetoclax + citarabina en dosis baja.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

La curva de Kaplan-Meier para la OS se muestra en la **Figura 7**.

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (análisis primario) en VIALE-C

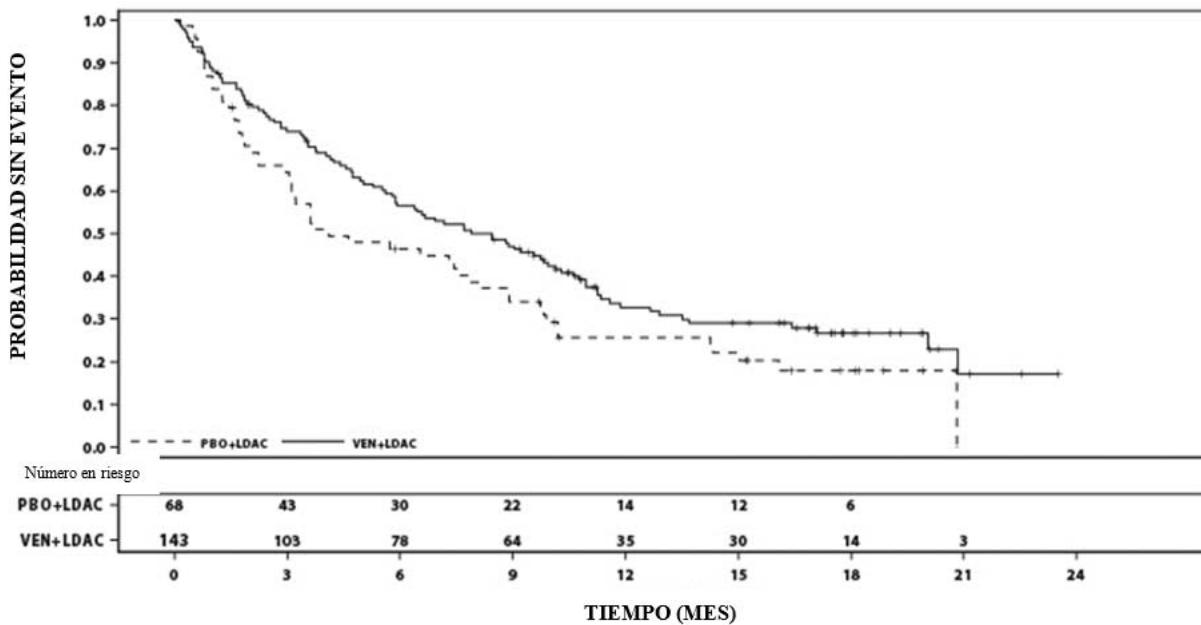


En el momento de un análisis adicional para la OS, los pacientes tenían una mediana de seguimiento de 17.5 meses (intervalo: 0.1 a 23.5 meses). La mediana de la OS en el brazo de venetoclax + citarabina en dosis baja fue de 8.4 meses (CI del 95 %: 5.9, 10.1) y en el brazo de placebo + citarabina en dosis baja fue de 4.1 meses (CI del 95 %: 3.1, 8.1). El índice de riesgo fue de 0.70 (CI del 95 %: 0.50, 0.99, p nominal = 0.040) que representa una reducción del 30 % en el riesgo de muerte en los pacientes tratados con venetoclax + citarabina en dosis baja.

En la **figura 8** se muestra la curva de Kaplan-Meier para la OS con 6 meses adicionales de seguimiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (análisis de seguimiento de 6 meses) en VIALE-C



Los resultados de eficacia para los *endpoints* secundarios del análisis primario se muestran en la **Tabla 27** y a continuación de la tabla.

Tabla 27. Resultados de eficacia para los *endpoints* secundarios del análisis primario de VIALE-C

| Endpoint | Venetoclax + citarabina en dosis baja N = 143 | Placebo + citarabina en dosis baja N = 68 |
|---|--|--|
| Endpoints secundarios de eficacia | | |
| CR, n (%) (CI del 95 %) | 39 (27) (20, 35) | 5 (7) (2, 16) |
| Mediana de la DOR ^a (meses) (CI del 95 %) | 11.1 (5.9, NE) | 8.3 (3.1, 8.3) |
| CR + CRi, n (%) (CI del 95 %) | 68 (48) (39, 56) | 9 (13) (6, 24) |
| Mediana de la DOR ^a (meses) (CI del 95 %) | 10.8 (5.9, NE) | 6.2 (1.1, NE) |
| CR + CRh, n (%) (CI del 95 %) | 67 (47) (39, 55) | 10 (15) (7, 25) |
| Mediana de la DOR ^a (meses) (CI del 95 %) | 11.1 (5.5, NE) | 6.2 (1.1, NE) |
| Tasa de independencia de transfusión ^b , n (%) | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | | |
|--|---------------------|---------------------|
| Plaquetas (CI del 95 %) | 68 (48) (39, 56) | 22 (32) (22, 45) |
| Glóbulos rojos, n (%) (CI del 95 %) | 58 (41) (32, 49) | 12 (18) (10, 29) |

CI = intervalo de confianza; CR + CRi = remisión completa + remisión completa con recuperación incompleta de los recuentos sanguíneos; CR + CRh = remisión completa + remisión completa con recuperación hematológica parcial; DoR = duración de la respuesta; n = número de respuestas; NE=no estimable.

^aDoR (duración de la respuesta) se definió como el tiempo desde la primera respuesta de CR para la DoR de CR, o desde la primera respuesta de CR o CRi para la DoR de CR + CRi, o desde la primera respuesta de CR o CRh para la DoR de CR + CRh, hasta la primera fecha de recaída morfológica confirmada o muerte debida a la progresión de la enfermedad, lo que se produjera antes. Mediana de la DoR de la estimación de Kaplan-Meier.

^bLa independencia de la transfusión se definió como un periodo de al menos 56 días consecutivos (\geq 56 días) sin transfusión después de la primera dosis del medicamento del estudio y antes de la última dosis del medicamento del estudio + 30 días o antes de la recaída o la progresión de la enfermedad o antes del inicio de la terapia posterior al tratamiento, lo que se produjera antes.

La tasa de CR + CRi al inicio del ciclo 2 para venetoclax + citarabina en dosis baja fue del 34 % (CI del 95 %: 27, 43) y para placebo + citarabina en dosis baja fue del 3 % (CI del 95 %: 0.4, 10). La mediana del tiempo hasta la primera respuesta de CR + CRi fue de 1.1 meses (intervalo: 0.8 a 4.7 meses) con venetoclax + tratamiento con citarabina en dosis baja. La mediana del tiempo hasta la mejor respuesta de CR + CRi fue 1.2 meses (intervalo: 0.8 a 5.9 meses).

La respuesta residual mínima de la enfermedad se definió como menos de una célula de AML por cada 10^3 leucocitos en la médula ósea. En el caso de los pacientes que tuvieron evaluación de MRD (113 pacientes en el brazo de venetoclax + citarabina en dosis baja y 44 en el brazo de placebo + citarabina en dosis baja), la mediana del valor de la MRD (%) fue menor en el brazo de venetoclax en comparación con el brazo de placebo (0.42 y 7.45, respectivamente). Un número mayor de pacientes había alcanzado una respuesta de CR + CRi y MRD en el brazo de venetoclax en comparación con el brazo de placebo: 8 pacientes (6 %) (IC del 95 %: 2, 11) versus 1 paciente (1 %) (IC del 95 %: 0, 8), respectivamente.

Se evaluó la fatiga informada por el paciente mediante el Sistema de Información de Medición de Resultados Informados por el Paciente (PROMIS), la Forma Corta de Fatiga en el Cáncer (SF 7a), y la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario Básico de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer /EORTC QLQ.C30, el estado general de salud/calidad de vida (GHS/QoL). Los pacientes que recibieron venetoclax + citarabina en dosis baja no experimentaron una disminución significativa en la fatiga o de la HRQoL que en placebo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

+ citarabina en dosis baja y se observó reducción en ePROMIS de fatiga en cancer y una mejoría en la QHS/QoL. En relación con el placebo + citarabina en dosis baja, los pacientes que recibieron venetoclax + citarabina en dosis baja observaron una reducción el PROMIS de fatiga en cáncer que alcanzó una diferencia mínima importante (MID) entre dos brazos de 3 puntos para el día 1 de los ciclos 3 y 5 (-2.940 versus 1.567, -5.259 versus -0.336, respectivamente, con una puntuación más baja que indica una mejoría en el síntoma de fatiga). Los pacientes que recibieron venetoclax + citarabina en dosis baja observaron una mejoría en GHS/QoL que alcanzaron la MID de 5 puntos el día 1 de los ciclos 5, 7 y 9 versus placebo + citarabina en dosis baja (16.015 versus 2.627, 10.599 versus 3.481 y 13.299 versus 6.918, respectivamente, donde una puntuación más alta que indica una mejoría en la calidad de vida).

La mediana de la EFS para venetoclax + citarabina en dosis baja fue de 4.7 meses (CI del 95 %, 3.7, 6.4) en comparación con 2.0 meses (CI del 95 %, 1.6, 3.1) para placebo + citarabina en dosis baja con un HR (CI del 95 %) de 0.58 (0.42, 0.82).

M14-387

Se estableció la eficacia de venetoclax en un estudio clínico no aleatorizado de venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja (N = 82) en pacientes con AML de diagnóstico reciente que eran inelegibles para quimioterapia intensiva, incluidos pacientes con exposición previa a un agente hipometilante para un trastorno hematológico antecedente.

Los pacientes iniciaron el tratamiento con venetoclax mediante un esquema de aumento progresivo diario hasta alcanzar una dosis final de 600 mg una vez al día. Durante el aumento progresivo, los pacientes recibieron profilaxis de TLS y fueron hospitalizados para su monitoreo. Se administró citarabina en dosis de 20 mg/m² por vía subcutánea una vez al día los Días 1a 10 de cada ciclo de 28 días comenzando el Día 1 del Ciclo 1. Una vez que la evaluación de la médula ósea confirmó una remisión, definida como menos del 5 % de blastocitos de leucemia con citopenia después del tratamiento del ciclo 1, venclexta se interrumpió hasta un máximo de 14 días o hasta un ANC \geq 500/ μ l y un recuento de plaquetas \geq 50 \times 10³/ μ l.

Los pacientes continuaron recibiendo ciclos de tratamiento hasta que presentaron progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se implementó reducción de la dosis para citarabina en dosis baja en el estudio clínico.

La **Tabla 28** resume las características demográficas y de la enfermedad de la población de estudio en el punto basal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Tabla 28. Características basales de los pacientes con AML tratados con venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja en M14-387

| Característica | Venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja N = 82 |
|--|--|
| Edad, años; mediana (intervalo) | 74 (63-90) |
| Raza blanca; % | 95 |
| Sexo masculino; % | 65 |
| Estado funcional del ECOG; % | |
| 0-1 | 71 |
| 2 | 28 |
| 3 | 1 |
| Blastocitos en médula ósea; % | |
| <30% | 33 |
| ≥30% a <50% | 22 |
| ≥50% | 44 |
| Historial de trastorno hematológico antecedente; % | 48 |
| Análisis de mutaciones; % (casos identificados/pruebas realizadas) | |
| TP53 | 14 (10/70) |
| IDH1 o IDH2 | 26 (18/70) |
| FLT-3 | 21 (15/70) |
| NPM1 | 13 (9/70) |
| Riesgo citogenético ^a ; % | |
| Intermedio | 60 |
| Desfavorable | 32 |
| Ausencia de mitosis | 9 |

^a Según lo define la caracterización del riesgo de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) en su versión de 2014.

La mediana de seguimiento fue 41.7 meses (intervalo: 0.3 a 54.0 meses). Los resultados de eficacia se muestran en las **Tablas 29 y 30**.

Tabla 29. Resultados de eficacia para pacientes con AML de diagnóstico reciente tratados con venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja (M14-387)

| Endpoint | Venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja N = 82 |
|---|--|
| CR, n (%) (CI de 95%) | 21 (26) (17 - 36) |
| Mediana de la DOR ^a (meses) (CI de 95%) | 14.8 (7.2, NR) |
| CRi, n (%) (CI de 95%) | 23 (28) (19, 39) |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

| | |
|--|--------------------------|
| Mediana de la DOR ^a (meses) (CI de 95%) | 4.7 (2.6, 5.6) |
| CR+CRi, n (%) (CI de 95%) | 44 (54) (42, 65) |
| Mediana de la DOR (meses) (CI de 95%) | 9.8 (5.3, 14.9) |
| CRh, n (%) (CI de 95%) | 17 (21) (13, 31) |
| Mediana de la DOR ^a (meses) (CI de 95%) | 6.6 (2.8, 11.0) |
| CR+CRh, n (%) (CI de 95%) | 38 (46) (35, 58) |
| Mediana de la DOR ^a (meses) (CI de 95%) | 11.0 (6.1, 28.2) |
| Tasa de independencia de transfusiones, n/N (%) Eritrocitos ^b Plaquetas ^c | 24/53 (45) 14/23 (61) |
| <p>CI = intervalo de confianza; NR = no se alcanzó.</p> <p>La CR (remisión completa) se definió como un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{l}$, un recuento de plaquetas $\geq 100000/\mu\text{l}$, independencia de transfusiones de eritrocitos y médula ósea con <5 % de blastocitos, todo en adición a ausencia de blastocitos circulantes y de blastocitos con bastones de Auer y ausencia de enfermedad extramedular.</p> <p>La CRh (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como <5 % de blastocitos en la médula ósea, ausencia de evidencia de enfermedad y recuperación parcial de los recuentos en sangre periférica (plaquetas, $> 50000/\mu\text{l}$; y ANC $> 500/\mu\text{l}$).</p> <p>La CRi (remisión completa con recuperación incompleta de los recuentos sanguíneos) se definió aplicando los mismos criterios de la CR excepto neutropenia residual $< 1000/\mu\text{l}$ o trombocitopenia de $< 100000/\mu\text{l}$.</p> <p>^a La DOR (duración de la respuesta) se definió como el tiempo desde la primera respuesta de CR para la DOR de CR, o desde la primera respuesta de CRi para la DOR de CRi, o desde la primera respuesta de CR o CRi para la DOR de CR + CRi, o desde la primera respuesta de CRh para la DOR de CRh, o desde la primera respuesta de CR o CRh para la DOR de CR + CRh, hasta la primera fecha de recaída, progresión clínica de la enfermedad o muerte debida a la progresión de la enfermedad, lo que se haya producido primero.</p> <p>LMediana de la DOR a partir de la estimación de Kaplan-Meier.</p> <p>^b Se evaluó para los pacientes que eran dependientes de transfusiones de eritrocitos en el punto basal.</p> <p>^c Se evaluó para los pacientes que eran dependientes de transfusiones de plaquetas en el punto basal.</p> | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Tabla 30. Tiempo a la respuesta en los pacientes con AML tratados con venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja (M14-387)

| <i>Endpoint</i> | [Venetoclax] en combinación con citarabina en dosis baja N = 82 |
|---|--|
| Mediana del tiempo hasta la MEJOR respuesta de CR (meses) | 3.0 (0.9-22.4) |
| Intervalo (meses) | |
| Mediana del tiempo hasta la PRIMERA respuesta de CR+CRh (meses) | 1.0 (0.8-9.4) |
| Intervalo (meses) | |
| Mediana del tiempo hasta la PRIMERA respuesta de CR+CRi (meses) | 1.4 (0.8-14.9) |
| Intervalo (meses) | |

La mediana de supervivencia global para los pacientes tratados con venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja fue 9.7 meses (CI del 95 %: 5.7, 14.0).

Se observaron remisiones (CR o CRh) en subgrupos con diferentes características basales. En el caso de los pacientes con citogenética de riesgo desfavorable o intermedio, se observaron tasas de remisión similares, ya que las tasas fueron 35 % o 57 %, respectivamente. En el caso de los pacientes con las siguientes mutaciones identificadas, las remisiones fueron las siguientes: *TP53*, 20 % (2/10); *IDH1*/2, 67 % (12/18); *FLT-3*, 33 % (5/15); *NPM1*, 89 % (8/9).

Se observaron remisiones (CR o CRi) en los subgrupos con diferentes características basales. En el caso de los pacientes con citogenética de riesgo desfavorable o intermedio, se observaron tasas de remisión similares, ya que las tasas fueron 42 % o 63 %, respectivamente. En el caso de los pacientes con las siguientes mutaciones identificadas, las remisiones fueron las siguientes: *TP53*: 30 % (3/10), *IDH1/2*: 72 % (13/18), *FLT-3*: 40 % (6/15) y *NPM1*: 89 % (8/9).

Se evaluó la enfermedad residual mínima en la médula ósea para los pacientes que alcanzaron CR o CRh después del tratamiento con venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja. De esos pacientes, 34 % (13/38) alcanzó una MRD de menos de una célula de AML por cada 10³ leucocitos en la médula ósea.

Se evaluó la enfermedad residual mínima en la médula ósea en los pacientes que alcanzaron CR o CRi después del tratamiento con venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja. De esos pacientes, 32 % (14/44) alcanzó una MRD de menos de una célula de AML por cada 10³ leucocitos en la médula ósea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

De los pacientes que fueron tratados con venetoclax en combinación con citarabina en dosis baja, el 1 % (1/82) alcanzó una CR/CRI y subsecuentemente recibió un trasplante de células madre.

14. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

14.1 Carcinogénesis

Venetoclax y M27, el principal metabolito humano, no fueron carcinogénicos en un estudio de carcinogénesis en ratones transgénicos (Tg.rasH2) de 6 meses en dosis orales de hasta 400 mg/kg/día de venetoclax, y a una dosis única de 250 mg/kg/día de M27. Los márgenes de exposición (AUC), en relación con el AUC clínico a 400 mg/día, fueron aproximadamente 2 veces para venetoclax y 5,8 veces para M27.

14.2 Mutagénesis

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 ni 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*.

14.3 Deterioro de la fertilidad

Se llevaron a cabo estudios con venetoclax 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 (en ratones macho y hembra, aproximadamente 2.8 y 3.2 veces la exposición [AUC] en seres humanos con una dosis de 400 mg, respectivamente). No obstante lo anterior, existe un riesgo para la fertilidad masculina humana con base en la toxicidad testicular (pérdida de células germinales) en perros con todos los niveles de dosis examinados (exposiciones de 0.5 a 18 veces la exposición [AUC] en seres humanos a la dosis de 400 mg). No se ha demostrado reversibilidad de este hallazgo.

14.4 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 los linfocitos B

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

como los linfocitos T se vieron afectados pero las disminuciones más significativas se presentaron en los linfocitos B. Las disminuciones de los linfocitos no estuvieron asociadas con infecciones oportunistas. El metabolito M 27, administrado oralmente a ratones, tuvo efectos similares a los de venetoclax (disminución de linfocitos y la masa eritrocitaria) pero de menor magnitud, lo cual concuerda con su baja potencia farmacológica *in vitro*.

Venetoclax también causó necrosis de células individuales en diferentes tejidos incluida la vesícula biliar y el páncreas exocrino, sin evidencia de alteración de la integridad tisular o de disfunción orgánica. Estos hallazgos fueron de magnitud mínima a leve. Despues de un periodo de 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 pelaje. No se observaron cambios de la calidad del pelaje o de la piel, ni tampoco cambios en otros tejidos pigmentados que se examinaron (por ejemplo, el iris y el fondo del ojo). No se ha evaluado la reversibilidad de los cambios del pelaje en perros.

En ratas preñadas, las exposiciones sistémicas (AUC) maternas a venetoclax fueron aproximadamente 14 veces más altas que la exposición en humanos a la dosis de 400 mg. Los niveles mensurables de radioactividad en tejidos fetales (hígado, tubo GI) fueron >15 veces más bajos que los niveles maternales en los mismos tejidos. La radioactividad derivada de venetoclax no fue detectada en sangre fetal, cerebro, ojo, corazón, riñón, pulmón, músculo o espina dorsal.

Venetoclax fue administrado (monodosis ; 150 mg/kg, oral) a ratas lactantes a los 8-10 días de su nacimiento. Venetoclax en leche fue 1,6 veces menor que en plasma. La droga base (venetoclax) representó la mayor parte de todo el material relacionado con droga en leche, con niveles de trazas de tres metabolitos.

En un estudio de toxicología juvenil, se administró venetoclax a ratones en dosis de 10, 30 o 100 mg/kg/día por alimentación oral forzada de los 7 a los 60 días de edad.. Los signos clínicos de toxicidad a ≥ 30 mg/kg/día incluyeron disminución de la actividad, deshidratación, palidez en la piel y postura encorvada. Además, a 100 mg/kg/día se produjo mortalidad y efectos sobre el peso corporal. Otros efectos relacionados con venetoclax fueron disminuciones reversibles en linfocitos a ≥ 10 mg/kg/día, que fueron consistentes con ratones adultos y fueron considerados como no adversos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

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

15. PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

15.1 DESCRIPCIÓN

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: ~~cecopovidona, dióxido de silicio coleoidal/silica coleoidal anhidra, polisorbato 80, estearil fumarato de sodio y fosfato de calcio dibásico anhidro.~~ **(De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario)**

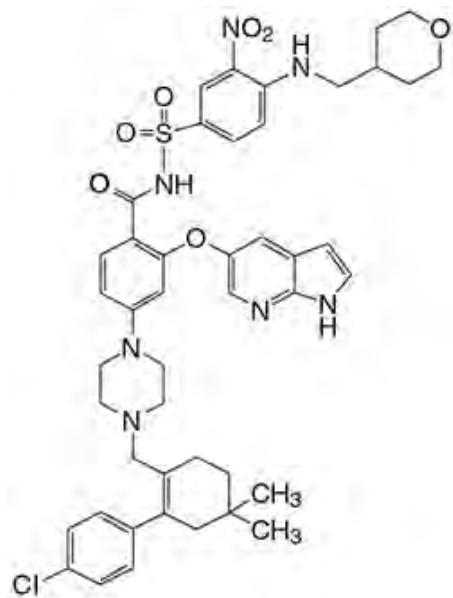
Además, los comprimidos recubiertos de 10 mg y 100 mg tienen: ~~óxido de hierro amarillo, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350/macrogol 3350, talco y dióxido de titanio.~~ **(De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario)**

Los comprimidos recubiertos de 50 mg tienen: ~~óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350/macrogol 3350, talco y dióxido de titanio.~~ **(De acuerdo a lo autorizado 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-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yloxy)benzamida) y tiene la siguiente estructura química:



15.2 ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 30°C.

15.3 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. |

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

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

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

Semana 4 (blíster violeta): ~~44~~ **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 ~~44~~ **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 ~~7~~ **X** comprimidos recubiertos de 50 mg y un folleto de información al paciente.
- Venclexta se suministra en estuche de cartulina con un blíster de cartón color celeste o violeta, el cual contiene ~~7~~ **X** o ~~44~~ **X** comprimidos recubiertos de 100 mg y un folleto de información al paciente.
- Venclexta se suministra en caja de cartón con un frasco plástico, el cual contiene ~~120~~ **X** comprimidos recubiertos de 100 mg y un folleto de información al paciente.