

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 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 (LLC).

2.2 Leucemia mieloide aguda

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.

3.1.1 Leucemia linfocítica crónica o Linfoma de células del manto

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**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 (SLT).

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

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

Leucemia Linfocítica CrónicaVenclexta en combinación con obinutuzumab

Venclexta debe administrarse durante un total de 12 ciclos: 6 ciclos en combinación con obinutuzumab, seguido de 6 ciclos de Venclexta 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. 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 Venclexta 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 Venclexta 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

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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.

Venclexta en combinación con Ibrutinib

Inicie la administración de ibrutinib (420 mg una vez al día) como agente único durante 3 ciclos (cada ciclo es de 28 días), seguido de 12 ciclos de Venclexta en combinación con ibrutinib. El Día 1 del Ciclo 4, iniciar Venclexta de acuerdo con el esquema de administración con aumento progresivo (ver la Tabla 1). Después de completar el esquema de administración con aumento progresivo, los pacientes deben continuar con Venclexta 400 mg una vez al día en combinación con ibrutinib 420 mg una vez diariamente hasta el final del ciclo 12.

Para obtener información adicional, consulte la información para la prescripción de ibrutinib.

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 se debe administrar por 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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

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 Azacitidina o decitabina	600 mg cuando la administración se realice en combinación con dosis bajas de citarabina

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.

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 según las toxicidades**]. 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 azacitidina, decitabina 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

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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 (SLT)

Los pacientes tratados con Venclexta podrían desarrollar SLT. 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 SLT y administre hidratación profiláctica y tratamiento con antihiperuricémicos a los pacientes antes de la primera dosis de Venclexta para reducir el riesgo de SLT.

3.3.1 Leucemia linfocítica crónica o ~~Linfoma de células del manto~~

Venclexta puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase inicial de aumento progresivo de 5 semanas. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT 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 SLT es continuo con base en múltiples factores incluídas 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 SLT. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venclexta [ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**].

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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 SLT 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 adecuado para manejar el riesgo, ya sea de manera ambulatoria o en el hospital.

Tabla 3. Profilaxis recomendada para el SLT con base en la carga tumoral de pacientes con LLC

Carga tumoral		Profilaxis		Monitoreo de la bioquímica sanguínea ^{c,d}
		Hidratación ^a	Antihiperuricémicos ^b	Entorno y frecuencia de las evaluaciones
Baja	Todos los GL <5 cm Y RAL <25 x10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L)	Alopurinol	Ambulatorio - 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 GL 5 cm a <10 cm O RAL ≥25 x10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L) y considerar hidratación adicional por vía intravenosa	Alopurinol	Ambulatorio - 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

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

				progresivo: antes de la dosis • 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 GL ≥10 cm O RAL ≥25 x10 ⁹ /L Y cualquier GL ≥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	En hospital • Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 4, 8, 12 y 24 horas Ambulatorio • Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas
RAL = recuento absoluto de linfocitos; CrCl = aclaramiento de creatinina; GL = 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.				

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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

3.4.3 Leucemia mieloide aguda

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

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 Venclexta 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 SLT 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 SLT (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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

3.5 Modificaciones de la dosis según las toxicidades

Leucemia linfocítica crónica

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis si se presentan toxicidades. Consulte la Tabla 5, Tabla 6 y la Tabla 7 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 SLT 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**].

Tabla 5. Modificaciones recomendadas para la dosis de Venclexta en caso de toxicidades^a en la LLC o LCM

Evento	Ocurrencia	Acción
Síndrome de lisis tumoral		
Cambios en la bioquímica sanguínea o síntomas que indiquen SLT	Cualquiera	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.
		Para cualquier cambio en la bioquímica sanguínea que necesite más de 48 horas para resolverse, reanudar a una dosis menor (ver Tabla 6 o Tabla 7) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN].
		Para cualquier evento de SLT clínico, ^b reanudar a una dosis menor después de la resolución (ver Tabla 6 o Tabla 7) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN].
Toxicidades no hematológicas		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	1 ^{era} incidencia	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.
	2 ^{da} incidencia y posteriores	Interrumpir Venclexta. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la Tabla 6 o Tabla 7 al reanudar el tratamiento con Venclexta después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico.
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia de grado 3 con infección o fiebre; o toxicidades hematológicas de grado 4 (a excepción de linfocitopenia) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN]	1 ^{era} incidencia	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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

	2 ^{da} incidencia y posteriores	Interrumpir Venclexta. Considerar el uso de G-CSF según la indicación clínica. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la Tabla 6 o Tabla 7 al continuar el tratamiento con Venclexta después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico.
Considerar discontinuar Venclexta en pacientes que necesitan reducciones de dosis menores de 100 mg durante más de 2 semanas. ^aLas reacciones adversas se clasificaron con base en los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI, por sus siglas en inglés), versión 4.0. ^bEl SLT clínico se definió como SLT de laboratorio con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita y/o convulsiones [ver REACCIONES ADVERSAS].		

Tabla 6. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento de LLC 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.	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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 del recuento sanguíneo [ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**] o, si es necesario, discontinuar Venclexta de forma permanente. En la Tabla 8 se muestran las pautas de modificación de la dosis para la neutropenia de grado 4 (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] <500/ μ l) con o sin fiebre o infección; trombocitopenia de grado 4 (recuento de plaquetas <25 000/ μ l) o toxicidades no-hematológicas [consulte **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**].

Tabla 8. Modificaciones recomendadas de la dosis para las toxicidades^a durante el tratamiento de LMA con Venclexta

Evento	Ocurrencia	Acción
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia de grado 4 con o sin fiebre o infección; o trombocitopenia de grado 4	Aparición antes de alcanzar la remisión ^b	En la mayoría de los casos, no interrumpir la administración de Venclexta en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis bajas debido a las citopenias antes de alcanzar la remisión.
	Primera aparición después de alcanzar la remisión y de una duración de al menos 7 días	Retrasar el ciclo siguiente de Venclexta en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

		bajas y monitorear el recuento celular. Administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está clínicamente indicado para la neutropenia. Tras la resolución a grado 1 o 2, reanudar la administración de Venclexta a la misma dosis en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis bajas
	Apariciones en ciclos posteriores tras alcanzar la remisión y con una duración de 7 días o más	Retrasar el ciclo siguiente de Venclexta en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis bajas y monitorear el recuento celular. Administrar G-CSF si está clínicamente indicado para la neutropenia. Tras la resolución a grado 1 o 2, reanudar la administración de Venclexta a la misma dosis en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis bajas, y reducir la duración de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

		la administración de Venclexta en 7 días durante cada uno de los ciclos posteriores, por ejemplo, 21 días en lugar de 28 días.
Toxicidades no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	Cualquier aparición	Interrumpir la administración de Venclexta si no se resolvió con tratamiento de soporte. Tras la resolución a grado 1 o al nivel inicial, reanudar la administración de Venclexta a la misma dosis.
^aLas reacciones adversas se calificaron mediante los NCI CTCAE, versión 4.0. ^bConsiderar la evaluación de la médula ósea		

3.6 Modificaciones de la dosis para la administración con inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de Venclexta con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venclexta (la $C_{\text{máx}}$ y el ABC) y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo.

En los pacientes con LLC 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 9. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Reanude la dosis de Venclexta que se administraba antes de iniciar el inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**].

Tabla 9. 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	LLC, LCM	Contraindicado	Reducir la dosis de Venclexta a 100 mg o menos ^b
	LMA	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 LLC ~~e LCM~~ evitar el uso concomitante de Venclexta con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Considerar medicamentos alternativos o reduzca la dosis de Venclexta según se describe en la Tabla 6 o Tabla 7.

^b Si la dosis de Venclexta ya se ha modificado por otros motivos, reduzca la dosis de Venclexta en al menos un 75%.

3.7 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Venclexta 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 ancianos (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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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 ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$) [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**]. Si bien el deterioro renal severo ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ mL/min}$ y $< 30 \text{ mL/min}$) no afectó la farmacocinética de Venclexta en 6 pacientes con LMA, la experiencia clínica es limitada, y no se ha determinado una dosis recomendada para pacientes con deterioro renal severo ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) o pacientes con diálisis.

Los pacientes con función renal reducida ($\text{CrCl} < 80 \text{ mL/min}$) podrían necesitar una profilaxis y un monitoreo más intensivo para reducir el riesgo de SLT 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 LLC ~~o LCM~~ el uso concomitante de Venclexta con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**].

Uso concomitante con preparados que contengan hierba de San Juan.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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 SLT al inicio y durante la fase de aumento progresivo. Pueden producirse cambios en los electrolitos consecuentes con el SLT que requieren un tratamiento oportuno entre 6 y 8 horas después de la primera dosis de Venclexta y en cada incremento de la dosis..

El riesgo de SLT es continuo con base en múltiples factores incluídas las comorbilidades (especialmente reducción de la función renal), carga tumoral y esplenomegalia en LLC ~~y en LCM~~ [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 SLT, incluyendo hidratación y agentes 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, siga 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 SLT al inicio y durante la fase de aumento progresivo [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**]. Además, los inhibidores de P-gp también pueden incrementar la exposición a Venclexta [ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**].

5.2 Neutropenia

En los pacientes con LLC 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**].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

En los pacientes con LMA, 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 reaparecer con ciclos subsecuentes de tratamiento.

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 Venclexta [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 Venclexta, 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 embrio-fetal realizado en ratones, la administración de Venclexta a animales preñadas a una exposición equivalente a la observada en pacientes con dosis de 400 mg diarios resultó en pérdida post implantación y disminución del peso fetal.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 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 ABC_{∞} en un 540%.

La coadministración de ritonavir incrementó la C_{max} de venetoclax en un 140% y el ABC 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 ABC_{24} de venetoclax fue 90% y 144% mayor, respectivamente [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

Para pacientes requiriendo el uso concomitante de Venclexta 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 Venclexta de acuerdo a la Tabla 9. Monitorear a los pacientes más cercanamente buscando signos de toxicidades de Venclexta [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

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

Evite los productos con pomelo, las naranjas de Sevilla y la carambola (“fruta de estrella”) durante el tratamiento con Venclexta, 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 ABC_{∞} en 78% [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Evite el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de P-gp (por ej., amiodarona, captopril, carvedilol, ciclosporina, felodipino, quercetina, 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 ABC_{∞} en 71%. Evite el uso concomitante de Venclexta 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 nafcilina). Considere tratamientos alternativos que produzcan menor inducción de CYP3A [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

Azitromicina

La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la C_{max} de venetoclax en 25% y el ABC_{∞} 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 Venclexta 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 ABC_{∞} 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 ABC_{∞} . Por lo tanto, la administración concomitante de sustratos de P-gp que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, everolimus y sirolimus) con Venclexta deberá evitarse. Si es necesario usar un sustrato de P-gp con un índice terapéutico estrecho, éste deberá tomarse al menos 6 horas antes de la toma de Venclexta [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

7. EMBARAZO Y LACTANCIA**7.1 Embarazo**

Venclexta no deberá usarse durante el embarazo.

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

7.1.1 Estudios en animales

En estudios del desarrollo embrionario y fetal se administró Venclexta 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 periodos respectivos de organogénesis. En ratones, Venclexta 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 [ABC] observada en seres humanos a la dosis de 400 mg). En conejos, Venclexta en dosis de 300 mg/kg/día produjo toxicidad materna pero no toxicidad fetal (exposiciones maternas de aproximadamente 0.2 veces la exposición [ABC] 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 [ABC] 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 Venclexta.

7.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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 Venclexta.

7.3.2 Métodos anticonceptivos

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

7.3.3 Fertilidad

Con base en hallazgos en animales, la fertilidad masculina podría verse afectada por el tratamiento con Venclexta [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 Venclexta sobre la capacidad para conducir y para usar maquinaria. La influencia de Venclexta sobre la capacidad para conducir y para usar maquinaria es nula o despreciable.

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

Se evaluó la seguridad de Venclexta en combinación con obinutuzumab versus obinutuzumab y clorambucilo en un estudio de fase 3 abierto aleatorizado (1:1) en pacientes con LLC no tratada previamente y afecciones médicas coexistentes. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección de Estudios Clínicos [ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**].

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

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

En el brazo de Venclexta + 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 Venclexta fue neutropenia.

La Tabla 10 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.

Tabla 10. 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 Venclexta más obinutuzumab en comparación con aquellos tratados con obinutuzumab más clorambucilo.

Reacción adversa por sistema corporal	Venclexta + 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 Venclexta + obinutuzumab se presentan a continuación:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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 pacientes con LLC 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 Venclexta + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de bendamustina + rituximab.

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

La Tabla 11 presenta las reacciones adversas informadas en el estudio MURANO.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 11. 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 Venclexta más rituximab en comparación con aquellos tratados con bendamustina más rituximab

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

Con base en el perfil de seguridad existente de Venclexta, otras reacciones medicamentosas adversas (todos los grados) informadas en el brazo de tratamiento con Venclexta + 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%)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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 Venclexta + 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%).

Venetoclax en combinación con Ibrutinib

Consulte el Folleto de Información al Profesional aprobado para Ibrutinib, a fin de obtener información completa sobre la seguridad de Ibrutinib.

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 LLC 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.

Las reacciones adversas serias informadas con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) no relacionadas con la progresión de la enfermedad fueron neumonía y neutropenia febril. Se presentó discontinuación debida a eventos adversos no relacionados con progresión de la enfermedad en 9% de los pacientes.

Se presentaron reducciones de la dosis a causa de eventos adversos en 13% de los pacientes. Se presentaron interrupciones de la 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 LLC previamente tratada que usaron monoterapia con Venclexta se presentan en la Tabla 12.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 12. Reacciones adversas^a identificadas en pacientes con LLC 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			
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuente	26	1
Neumonía	Muy frecuente	12	7
Infección 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 grados	N = 168 Grado ≥3
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

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

- ^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 SLT y las medidas de monitoreo que se describen en la sección "**Posología y administración**".
- ^f Informado como eventos de SLT.
- ^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.

9.3 Experiencia en estudios clínicos en LMA**VIALE-A**

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

La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.6 meses (intervalo: <0.1 a 30.7 meses) en el brazo de Venclexta 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 (intervalo: 1 a 30) en el brazo de Venclexta en combinación con azacitidina y de 4.5 (intervalo: 1 a 26) en el brazo de placebo con azacitidina.

En el brazo de Venclexta 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.

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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

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 Venclexta en combinación con azacitidina, ningún evento condujo a la discontinuación de Venclexta en ≥ 5 % de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 %) que condujeron a la interrupción de la dosis de Venclexta en el brazo de Venclexta 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 %). Entre los pacientes que lograron la eliminación de la leucemia en la médula ósea, el 53% se sometieron a interrupciones de la dosis de Venclexta para un RAN < 500 /microlitro.

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

En la Tabla 14 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 14. 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
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					
	Muy frecuente	19	4	8	1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Mareos/síncope ^e					
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
^a Incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas. ^b Incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos. ^c Incluye anemia y disminución de la hemoglobina. ^d Incluye sepsis, sepsis por escherichia, choque séptico, bacteriemia, sepsis estafilocócica, sepsis por Klebsiella, sepsis por Pseudomona, urosepsis, sepsis bacteriana, sepsis por cándida, sepsis por Clostridium, sepsis enterocócica, sepsis fúngica, sepsis neutropénica, sepsis estreptocócica. ^e Incluye vértigo, mareos, síncope, presíncope. ^f Incluye 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 Venclexta + azacitidina:

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (11 %)

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

^bIncluye los siguientes términos: neumonía, infección pulmonar, aspergilosis broncopulmonar, neumonía fúngica, 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 Venclexta en combinación con azacitidina (N = 84) y decitabina (N = 31) se evaluó en un estudio no aleatorizado, en pacientes con LMA recién diagnosticado.

Venclexta en combinación con azacitidina

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 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 (≥ 5 %) fueron neutropenia febril y neumonía.

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

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

Se presentaron reducciones de la dosis de Venclexta 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 Venclexta en combinación con azacitidina fueron del 2.4 % (2/84) y del 8.3 % (7/84), respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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

Venclexta en combinación con decitabina

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 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 % de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 5 %) fueron neutropenia febril, neumonía, bacteriemia y sepsis.

Se presentaron discontinuaciones de Venclexta debido a eventos adversos en 26 % de los pacientes. La reacción adversa que causó la discontinuación del fármaco con mayor frecuencia (≥ 5 %) fue neumonía.

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

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

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con Venclexta 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 Venclexta (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 (con base en la fecha de corte de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

datos de seguimiento de 6 meses, el 15 de agosto de 2019) en pacientes con LMA recién diagnosticada [ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**].

La mediana de la duración del tratamiento fue de 4.1 meses (intervalo: <0.1 a 23.5 meses) en el brazo de Venclexta 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 a 22) en el brazo de Venclexta en combinación con citarabina en dosis baja y de 2 (intervalo: 1 a 22) (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 Venclexta 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 Venclexta 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 Venclexta en el 10 % y la interrupción de la dosis de Venclexta en el 63 %. 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 Venclexta en el brazo de Venclexta 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 Venclexta 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 Venclexta 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

con citarabina en dosis baja fueron neumonía (12 %), trombocitopenia (9 %), neutropenia febril (7 %), neutropenia (6 %) y sepsis (6 %). Entre los pacientes que lograron la eliminación de la leucemia en la médula ósea, el 37% se sometieron a interrupciones de la dosis de Venclexta para un RAN < 500/microlitro.

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

En la Tabla 15 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 15. Reacciones adversas frecuentes (≥ 10 %) informadas con una incidencia ≥ 5 % mayor (todos los grados) o ≥ 2 % mayor (grado ≥ 3) en pacientes tratados con Venclexta + citarabina en dosis baja en comparación con placebo + citarabina en dosis baja

Reacción adversa por sistema corporal	Todos los grados Frecuencia	Venclexta + 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	Muy frecuente	11	2	1	0

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

sangre					
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
^a Incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas. ^b Incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos. ^c Incluye neumonía, infección pulmonar, neumonía fúngica, micosis pulmonar, aspergilosis broncopulmonar, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , neumonía por Citomegalovirus, neumonía por Pseudomona. ^d Incluye vértigo, mareos, síncope, presíncope. ^e Incluye múltiples términos; no se produjeron eventos en ≥5 % de los pacientes.					

A continuación, se presentan otras reacciones adversas al medicamento informadas en el brazo Venclexta + 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

M14-387***Venclexta 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 Venclexta debido a eventos adversos en 33 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación de Venclexta con mayor frecuencia (≥ 2 %) fueron las de trombocitopenia, sepsis y hemorragia intracraneal.

Se produjeron reducciones de la dosis Venclexta debido a eventos adversos en el 7% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que llevó a la reducción de la dosis (≥ 2 %) fue la trombocitopenia.

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

9.4 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 SLT fue de 13% (10/77; 5 eventos de SLT de laboratorio, 5 de SLT clínico) incluyendo 2 eventos mortales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda, uno de los cuales requirió diálisis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

El riesgo de SLT 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 RAL $\geq 25 \times 10^9/L$ 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 LLC que iniciaron con una dosis diaria de 20 mg que se incrementó en el transcurso de 5 semanas hasta alcanzar una dosis diaria de 400 mg en los estudios M13-982 y M14-032, la tasa de SLT fue 2%. Todos los eventos fueron de SLT 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 $\mu\text{mol/L}$, calcio <1.75 mmol/L o fósforo >1.5 mmol/L) o se informaron como eventos de SLT y se presentaron en pacientes con uno o más ganglios linfáticos de ≥ 5 cm y/o RAL $\geq 25 \times 10^9/L$. Todos los eventos se resolvieron dentro de un plazo de 5 días. No se observó SLT con consecuencias clínicas tales como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita y/o crisis convulsivas en tales pacientes. Todos los pacientes presentaban CrCl ≥ 50 mL/min.

MURANO

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

CLL14

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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

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 SLT fue 1.1 % (3/283, 1 SLT clínico) y en el estudio de fase 3 (VIALE-C) la incidencia de SLT fue 5.6 % (8/142, 4 SLT 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 **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN**]. Todos los casos de SLT se produjeron durante el aumento progresivo de la dosis.

Venetoclax en combinación con decitabina (M14-358)

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

Neutropenia

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

Leucemia linfocítica crónica**MURANO**

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%.

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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 Venclexta + 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 Venclexta + 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 Venclexta + 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 %.

10. ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

11. SOBREDOSIS

Se han evaluado dosis diarias de hasta 1200 mg de Venclexta en los estudios clínicos. No ha habido experiencias de sobredosis en los estudios clínicos. Si se sospecha 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 Venclexta hasta 1200 mg una vez al día sobre el intervalo QTc en un estudio abierto, de un solo brazo en 176 pacientes con LLC previamente tratada o con linfoma no Hodgkin (NHL). Venclexta no tuvo efectos sobre el intervalo QTc ni hubo una relación entre la exposición a venetoclax y el cambio del intervalo QTc.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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

En condiciones de comidas bajas en grasas, dos comprimidos de venetoclax de 50 mg son bioequivalentes a un comprimido de venetoclax de 100 mg, diez comprimidos de venetoclax de 10 mg son bioequivalentes a dos comprimidos de venetoclax de 50 mg y diez comprimidos de venetoclax de 10 mg son bioequivalentes a un comprimido de venetoclax de 100 mg. Las tres concentraciones son intercambiables en dosis equivalentes.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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 [¹⁴C] 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.

12.4.2 Uso pediátrico

La farmacocinética de Venclexta 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 (CrCl ≥60 y <90 mL/min), 219 sujetos con disminución moderada de la función renal (CrCl ≥30 y <60 mL/min), 6 sujetos con disminución severa de la función renal (CrCl ≥15 y <30 mL/min) y a 224 sujetos con función renal normal (CrCl ≥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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

farmacocinética de venetoclax en sujetos con $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$) 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 ABC 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 ABC 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 Hodgkin (NHL) previamente tratados incrementó la C_{max} de venetoclax en un 130 % y el ABC_{∞} 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 ABC en un 690%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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 LMA de diagnóstico reciente, se tradujo en una $C_{\text{máx}}$ de venetoclax que fue 61 % y 86 % más elevada, respectivamente. El ABC_{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 ABC_{∞} 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 rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, en 11 sujetos sanos incrementó la C_{max} de venetoclax en 106% y el ABC_{∞} 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 $C_{\text{máx}}$ de la digoxina y un aumento del 9% en la ABC_{∞} 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 10 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 ABC_{∞} 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 ABC_{∞} 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 ABC_{∞} .

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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.

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 Venclexta en combinación con obinutuzumab versus obinutuzumab en combinación con clorambucilo para la LLC 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 SLT 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 Venclexta + obinutuzumab iniciaron el esquema de aumento progresivo de la dosis de 5 semanas de Venclexta [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**]. Después de completar el esquema de aumento progresivo en el ciclo 2 día 28, los pacientes recibieron Venclexta 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

completar 12 ciclos de Venclexta, 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 16).

Tabla 16. Características demográficas y basales en CLL14

Característica	Venclexta + 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)
Aclaramiento de creatinina < 70 ml/min, %	60	56
Etapas 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 a 43.4×10^9 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 Venclexta + obinutuzumab.

La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 28 meses (intervalo: 0 a 36 meses).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

El endpoint primario fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por los investigadores de acuerdo con las guías actualizadas (2008) del Grupo de discusión Internacional para la Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) Grupo de Trabajo patrocinado por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI-WG, por sus siglas en inglés)

Los resultados de eficacia para CLL14 se muestran en la Tabla 17. La curva de Kaplan-Meier para PFS se muestra en la Figura 1.

Tabla 17. Resultados de eficacia para CLL14

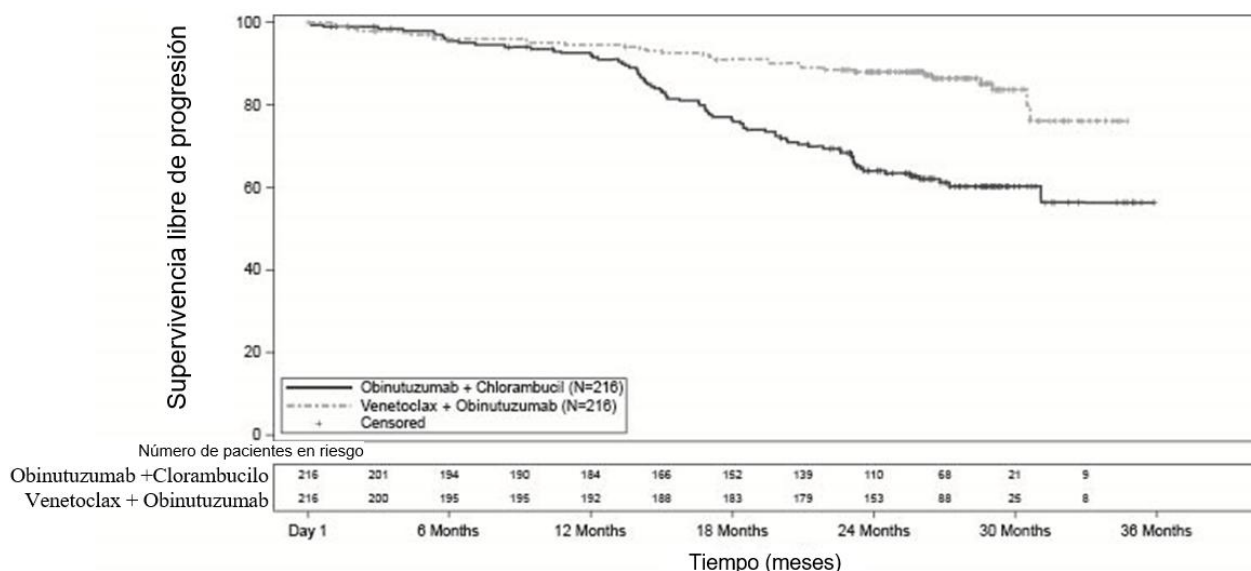
	Venclexta + Obinutuzumab (N = 216)	Obinutuzumab + Clorambucilo (N = 216)
Supervivencia libre de progresión, evaluada por el investigador		
Número de eventos (%)	30 (14)	77 (36)
Mediana, meses	No se alcanzó	No se alcanzó
HR (CI de 95%)	0.35 (0.23, 0.53)	
Valor de p	<0.0001	
Estimación de 12 meses, % (CI de 95%)	95 (91.5, 97.7)	92 (88.4, 95.8)
Estimación de 24 meses, % (CI de 95%)	88 (83.7, 92.6)	64 (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)	
Valor de p	<0.0001	
Estimación de 12 meses, % (CI de 95%)	95 (91.5, 97.7)	91 (87.3, 95.1)
Estimación de 24 meses, % (CI de 95%)	89 (84.2, 93)	64 (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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tiempo hasta la siguiente terapia antileucémica		
Número de eventos (%)	27 (13)	45 (21)
Mediana, meses	No se alcanzó	No se alcanzó
HR (CI de 95%)	0.6 (0.37, 0.97)	
CI = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; CRi = respuesta completa con recuperación de médula incompleta; HR = cociente de riesgos; IRC = Comité de revisión independiente; ORR = tasa de respuesta global (CR + CRi + nPR + PR); PR = respuesta parcial.		

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



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 LLC 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 18.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Tabla 18. Índices de negatividad de enfermedad residual mínima después de 3 meses de completar el tratamiento en CLL14

	Venclexta + 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; CRi = respuesta completa con recuperación incompleta de la médula; MRD = enfermedad mínima residual.		

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 Venclexta + obinutuzumab y 58% en el brazo de obinutuzumab + clorambucilo.

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 Principal 30 (EORTC QLQ-C30). Los pacientes que recibieron Venclexta + 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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.

Seguimiento de 65 meses

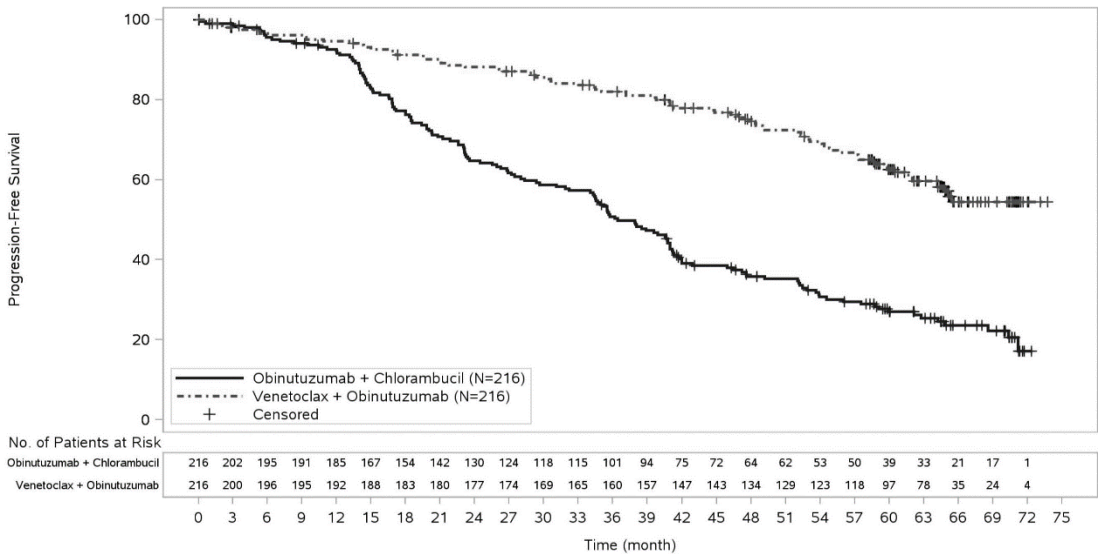
La eficacia se evaluó después de una mediana de seguimiento de 65 meses (Tabla 19)

Tabla 19. Resultados de eficacia evaluados por el investigador en CLL14 (65 meses de seguimiento)

Endpoint	Venclexta + Obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + Clorambucilo N = 216
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%)	80 (37)	150 (69)
Mediana, meses (95% CI)	NR (64.8, NE)	36.4 (34.1, 41.0)
HR, stratificado (95% CI)	0.35 (0.26, 0.46)	
Sobrevivencia promedio		
Número de eventos (%)	40 (19)	57 (26)
Mediana, meses (95% CI)	NR	NR
HR, stratificado (95% CI)	0.72 (0.48, 1.09)	
Tiempo hasta el proximo tratamiento leucemico		
Número de eventos (%)	62 (29)	125 (58)
Mediana, meses (95% CI)	NR	52.9 (44.9, 59.0)
HR, stratificado (95% CI)	0.42 (0.31, 0.57)	
Deleción(17p) y/o mutación <i>TP53</i>	N = 25	N = 24
Número de eventos (%)	13 (52)	19 (79)
Mediana, meses (95% CI)	57.3 (32.3, NE)	29.0 (17.5, 43.3)
<i>Mutación IgVH</i>		
Mutado	N = 76	N = 83
Número de eventos (%)	14 (18)	26 (31)
Mediana, meses (95% CI)	NR	NR (71.4, NE)
Sin mutar	N = 121	N = 123
Número de eventos (%)	42 (35)	91 (74)
Mediana, meses (95% CI)	NR (69.5, NE)	40.6 (34.1, 44.9)
CI= intervalo de confianza; HR: razón de riesgo; NE = no evaluable; NR = no alcanzado		

La curva de Kaplan-Meier para la PFS evaluada por el investigador se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (población ITT) en CLL14 (65 meses de seguimiento)



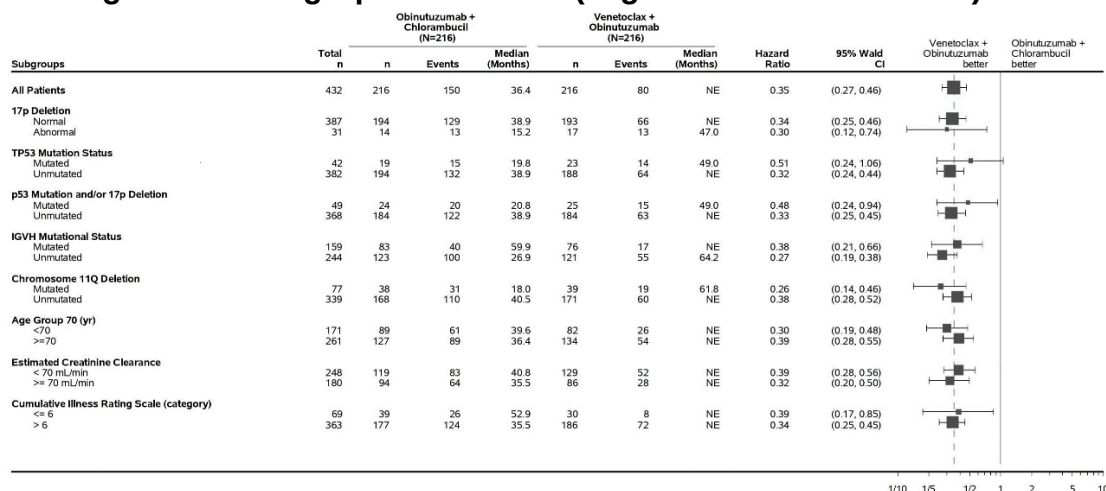
El beneficio en la PFS con Venclexta + obinutuzumab versus tratamiento con clorambucilo + obinutuzumab se observó consistentemente en todos los subgrupos de pacientes evaluados, incluidos: delección 17p, estado de mutación TP53, estado de mutación TP53 y/o estado de delección 17p, estado mutacional de IgVH, delección del cromosoma 11q, edad, aclaramiento de creatinina estimado y puntaje CIRS (Figura 3).

creatinina estimado y puntaje CIRS (Figura 3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figura 3. Interpretación de Diagrama de bosque de la PFS evaluada por el investigador en subgrupos de CLL14 (seguimiento de 65 meses).



Unstratified hazard ratio is displayed.

CI = confidence interval

NE = not evaluable

En una mediana de seguimiento de 65 meses, las medidas de HRQoL fueron consistentes con el análisis primario

GP28331

Estudio multicéntrico, abierto, no aleatorizado de Venclexta administrado en combinación con obinutuzumab incluyó 32 pacientes con LLC 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, fludarabina, ciclofosfamida, rituximab [FCR] o bendamustina y rituximab [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

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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 Venclexta en combinación con rituximab versus bendamustina en combinación con rituximab en pacientes con LLC que habían recibido al menos una línea de terapia previa. Los pacientes en el brazo de Venclexta + rituximab completaron el esquema de aumento progresivo de 5 semanas [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**] y recibieron 400 mg de Venclexta diariamente durante 2 años a partir del Día 1 del Ciclo 1 de rituximab en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La administración de rituximab se inició después de la fase de aumento progresivo de la dosis de 5 semanas en dosis de 375 mg/m² 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.

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 20).

Tabla 20. Características demográficas y basales en MURANO

Característica	Venclexta+ rituximab (N = 194)	Bendamustina + rituximab (N = 195)
Edad, años; mediana (intervalo)	65 (28-83)	66 (22-85)
Raza blanca, %	97	97
Sexo masculino, %	70	77
Estado funcional ECOG, %		
0	57	56
1	42	43
2	1	1
Carga tumoral, %		

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Recuento absoluto de linfocitos $\geq 25 \times 10^9/L$	66	69
Uno o más ganglios de ≥ 5 cm	46	48
Número de líneas de terapia previas		
Número mediano (intervalo)	1 (1-5)	1 (1-4)
1, %	57	60
2, %	29	22
≥ 3 , %	13	18
Regímenes previos para la CLL		
Número mediano (intervalo)	1 (1-5)	1 (1-4)
Agentes alquilantes previos, %	95	93
Análogos de purinas previos, %	81	81
Anticuerpos contra CD20 previos, %	76	78
Inhibidores de vía del receptor de linfocitos B previos, %	2	3
FCR, %	54	55
Refractarios a fludarabina, %	14	15
Subconjuntos de CLL, %		
Deleción 17p	27	27
Deleción 11q	35	38
Mutación de TP53	25	28
IgVH no mutado	68	68
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 guías actualizadas (2008) del Grupo de discusión Internacional para la Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) Grupo de Trabajo patrocinado por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI-WG, por sus siglas en inglés).

Los resultados de eficacia de MURANO se muestran en la Tabla 21. Las curvas de Kaplan-Meier para la PFS se muestran en la Figura 2.

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Tabla 21. Resultados de eficacia de MURANO

	Evaluación por el INV		Evaluación por el IRC	
	Venclexta+ rituximab (N = 194)	Bendamustina + rituximab (N = 195)	Venclexta + rituximab (N = 194)	Bendamustina + rituximab (N = 195)
Supervivencia libre de progresión				
Número de eventos (%)	32 (16)	114 (58)	35 (18)	106 (54)
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%)	93 (89.1, 96.4)	73 (65.9, 79.1)	91 (87.2, 95.2)	74 (67.6, 80.7)
Estimación a 24 meses, % (CI de 95%)	85 (79.1, 90.6)	36 (28.5, 44.0)	83 (76.6, 88.9)	37 (29.4, 45.4)
Tasa de respuesta				
ORR, % (CI de 95%)	93 (88.8, 96.4)	68 (60.6, 74.2)	92 (87.6, 95.6)	72 (65.5, 78.5)
CR+CRi, (%)	27	8	8 ^b	4 ^b
nPR, (%)	3	6	2	1
PR, (%)	63	53	82	68
Supervivencia global				
Número de muertes (%)	15 (8)	27 (14)	NA	NA
HR (CI de 95%)	0.48 (0.25, 0.90)		NA	
Tiempo hasta la siguiente terapia contra la leucemia				
Número de eventos	23 (12)	83 (43)	NA	NA

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

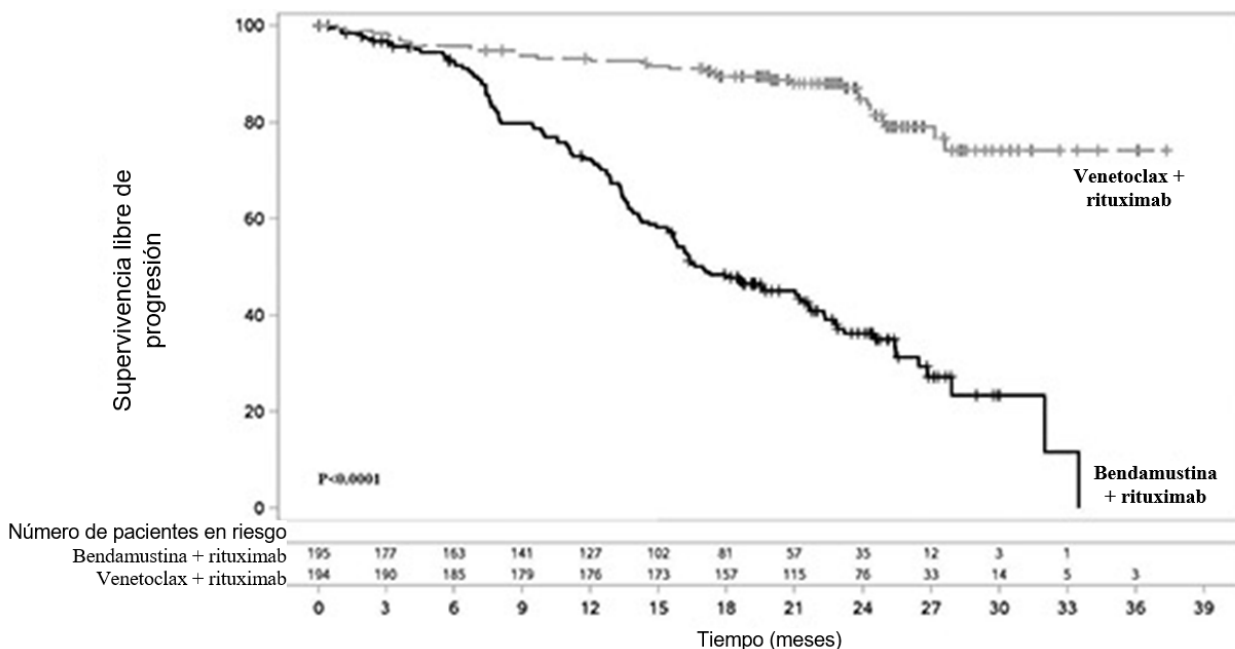
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

(%)				
Mediana (meses)	No se alcanzó	26.4	NA	NA
HR (CI de 95%)	0.19 (0.12, 0.31)		NA	
Supervivencia libre de eventos				
Número de eventos (%)	33 (17)	118 (61)	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; HR = cociente de riesgos; INV = investigador; IRC = comité de revisión independiente; NA = no disponible; nPR = remisión parcial ganglionar; ORR = tasa de respuesta global (CR + CRi + nPR + PR); PR = remisión parcial.				
^a Prueba log-rank estratificada.				
^b La discrepancia entre la tasa de CR según la evaluación por el IRC y por el INV se debió principalmente a la interpretación de la adenopatía residual en las TC. Dieciocho pacientes en el brazo de Venclexta + 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 10 mg

Figura 4. 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.

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 LLC 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

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

+ 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% (53/194 pacientes) en el brazo de venetoclax + rituximab versus 2% (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% en el brazo de venetoclax + rituximab versus 13% en el brazo de bendamustina + rituximab y esta tasa se mantuvo en el brazo de venetoclax + rituximab durante un mínimo de 9 meses adicionales (60% en el brazo de venetoclax + rituximab versus 5% 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.

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.

Seguimiento a los 59 meses

La eficacia se evaluó después de una mediana de seguimiento de 59.2 meses (fecha de corte de los datos: 8 de mayo de 2020). Los resultados de eficacia para el seguimiento a los 59 meses de MURANO se presentan en la Tabla 22.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 22. Resultados de eficacia evaluados por el investigador en MURANO (seguimiento a los 59 meses)

Endpoint	Venclexta + rituximab N = 194	Bendamustina + rituximab N = 195
Supervivencia libre de progresión		
Cantidad de eventos (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Mediana, meses (IC del 95%)	54 (48.4, 57.0)	17 (15.5, 21.7)
HR, estratificado (IC del 95%)	0.19 (0.15, 0.26)	
Supervivencia global		
Cantidad de eventos (%)	32 (16)	64 (33)
HR (IC del 95%)	0.40 (0.26, 0.62)	
Estimación a los 60 meses (IC del 95%)	82 (76.4, 87.8)	62 (54.8, 69.6)
Tiempo hasta el siguiente tratamiento antileucémico		
Cantidad de eventos (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Mediana, meses (IC del 95%)	58 (55.1; NE)	24 (20.7, 29.5)
HR, estratificado (IC del 95%)	0.26 (0.20, 0.35)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

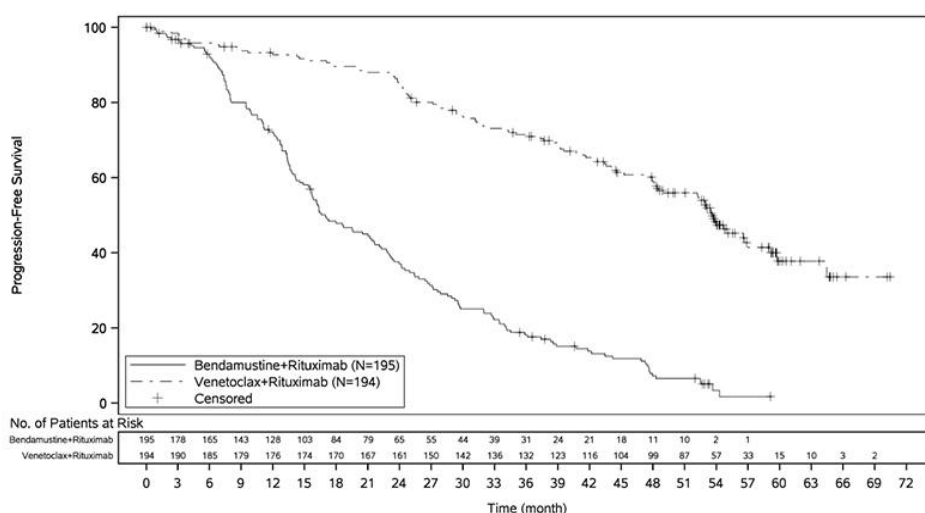
Endpoint	Venclexta + rituximab N = 194	Bendamustina + rituximab N = 195
Negatividad de la MRD^c		
Tasa en sangre periférica al final del tratamiento (%) ^d	83 (64)	NA ^f
Estimación de la PFS a 3 años desde el final del tratamiento (IC del 95%) ^e	61 (47.3, 75.2)	NA ^f
Estimación de la OS a 3 años desde el final del tratamiento (IC del 95%) ^e	95 (90.0, 100.0)	NA ^f
IC = intervalo de confianza; MRD = enfermedad mínima residual; NE = no evaluable; OS = supervivencia global; PFS = supervivencia libre de progresión; NA = no aplicable. ^a En el grupo de venetoclax + rituximab, 87 y 14 eventos se debieron a la progresión de la enfermedad y a la muerte, en comparación con 148 y 19 eventos en el grupo de bendamustina + rituximab, respectivamente. ^b En el grupo de venetoclax + rituximab, 68 y 21 eventos se debieron a pacientes que comenzaron un nuevo tratamiento antileucémico y muerte, en comparación con 123 y 26 eventos en el grupo de bendamustina + rituximab, respectivamente. ^c La enfermedad mínima residual se evaluó mediante la reacción en cadena de la polimerasa de oligonucleótidos específicos de alelo (ASO-PCR) y/o citometría de flujo. El punto de corte para un estado negativo fue una célula de LLC por cada 10⁴ leucocitos. ^d En los pacientes que completaron el tratamiento con venetoclax sin progresión (130 pacientes). ^e En los pacientes que completaron el tratamiento con venetoclax sin progresión y que fueron negativos para la MRD (83 pacientes). ^f No equivalente a la visita del final del tratamiento en el grupo de bendamustina + rituximab.		

En total, 130 pacientes en el grupo de Venclexta+ rituximab completaron 2 años de tratamiento Venclexta sin progresión. Para estos pacientes, la estimación de PFS de 3 años posterior al tratamiento fue del 51% [IC del 95%: 40.2, 61.9]. La curva de Kaplan-Meier para la PFS evaluada por el investigador se muestra en la Figura 5.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

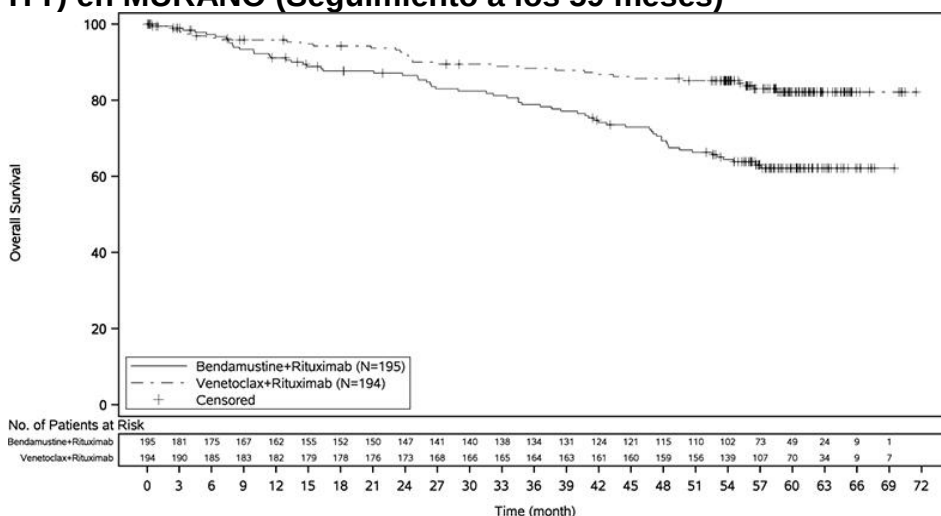
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de la PFS (supervivencia libre de progresión) evaluada por el investigador (Población con ITT) en MURANO (Seguimiento a los 59 meses)



La curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global se muestra en la Figura 6.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (Población con ITT) en MURANO (Seguimiento a los 59 meses)



VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

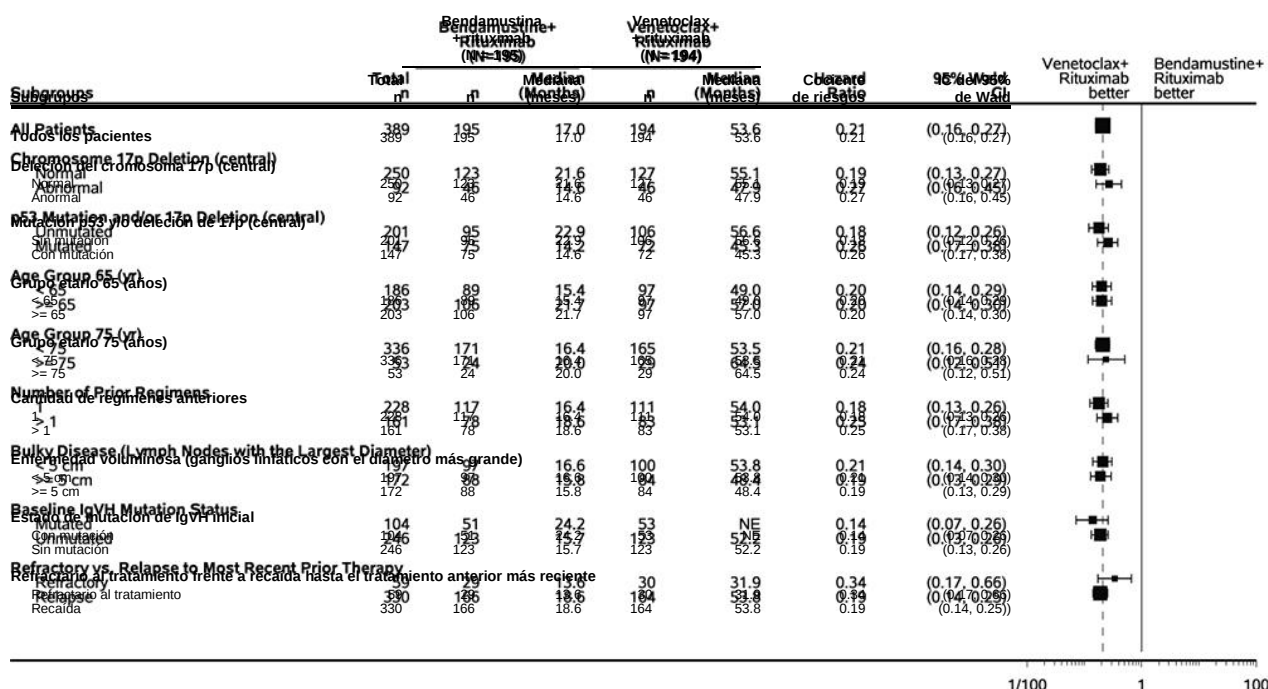
F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

El beneficio observado para la PFS de Venclexta + rituximab en comparación con bendamustina + rituximab se observó de forma coherente en todos los subgrupos de pacientes evaluados, incluidos los pacientes de alto riesgo con mutación por delección de 17p/TP53 y/o IgVH sin mutación (Figura 7).

Figura 7. Diagrama de bosque de la PFS evaluada por el investigador en subgrupos de MURANO (Seguimiento a los 59 meses)



El estado de delección de 17p se determinó en función de los resultados de las pruebas del laboratorio central.

El cociente de riesgos no estratificados se muestra en el eje X con una escala logarítmica.

NE = no evaluable.

GLOW

GLOW fue un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado de Venclexta en combinación con ibrutinib versus clorambucilo en combinación con obinutuzumab, realizado en pacientes con LLC activa sin tratamiento previo, de 65 años de edad o mayores y pacientes adultos <65 años de edad, con puntuación CIRS >6 o CrCL ≥30 a <70 mL/min, incluidos 14 pacientes con presentación clínica de Linfoma

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Linfocítico de Células Pequeñas (SLL). Los pacientes con delección 17p o mutaciones de TP53 conocidas fueron excluidos. Los pacientes (n = 211) fueron aleatorizados 1:1 para recibir Venclexta en combinación con ibrutinib o clorambucilo en combinación con obinutuzumab.

Los pacientes en el brazo de Venclexta más ibrutinib recibieron ibrutinib como agente único durante 3 ciclos, seguido de Venclexta en combinación con ibrutinib durante 12 ciclos (incluido el esquema de administración con aumento progresivo de la dosis de Venclexta de 5 semanas). Cada ciclo fue de 28 días. Ibrutinib se administró en una dosis de 420 mg diariamente. Venclexta se administró de acuerdo con el cronograma de incremento semanal de la dosis por 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg. [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

Los pacientes aleatorizados al brazo de clorambucilo más obinutuzumab recibieron tratamiento durante 6 ciclos. Obinutuzumab se administró en una dosis de 1000 mg los días 1 (o 100 mg el día 1 y 900 mg el día 2), 8 y 15 del ciclo 1. En los ciclos 2 a 6, se administró 1000 mg de obinutuzumab el día 1. Se administró clorambucilo en una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal en los días 1 y 15 de los ciclos 1 a 6. Los pacientes con progresión confirmada con los criterios de IWCLL después del término de cualquiera de los regímenes de duración fija, podían ser tratados con ibrutinib como agente único.

La mediana de edad fue de 71 años (intervalo: de 47 a 93 años), el 58 % era de sexo masculino y el 96 % era de raza blanca. Todos los pacientes tuvieron estado funcional del ECOG en el punto basal de 0 (35 %), 1 (53 %) o 2 (12 %). En el punto basal, el 18 % de los pacientes presentaron delección de 11q y el 52 % IGHV sin mutación. Las razones más comunes para iniciar la terapia para LLC fueron: síntomas constitucionales (59 %), insuficiencia medular progresiva (48 %), linfadenopatía (36 %), esplenomegalia (28 %) y linfocitosis progresiva (19 %). En la evaluación inicial de riesgo de síndrome de lisis tumoral, el 25 % de los pacientes tenía una carga tumoral elevada. Después de 3 ciclos de terapia inicial con ibrutinib como agente único, el 2 % de los pacientes tenía una carga tumoral alta. La carga tumoral alta se definió como cualquier ganglio linfático ≥ 10 cm; o cualquier ganglio linfático ≥ 5 cm y recuento absoluto de linfocitos $\geq 25 \times 10^9/L$.

Los resultados de eficacia de GLOW con una mediana de seguimiento de 28 meses se muestran en la Tabla 23, la curva de Kaplan-Meier para PFS se muestra en la Figura 8, y los índices de negatividad de MRD se muestran en la Tabla 24.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

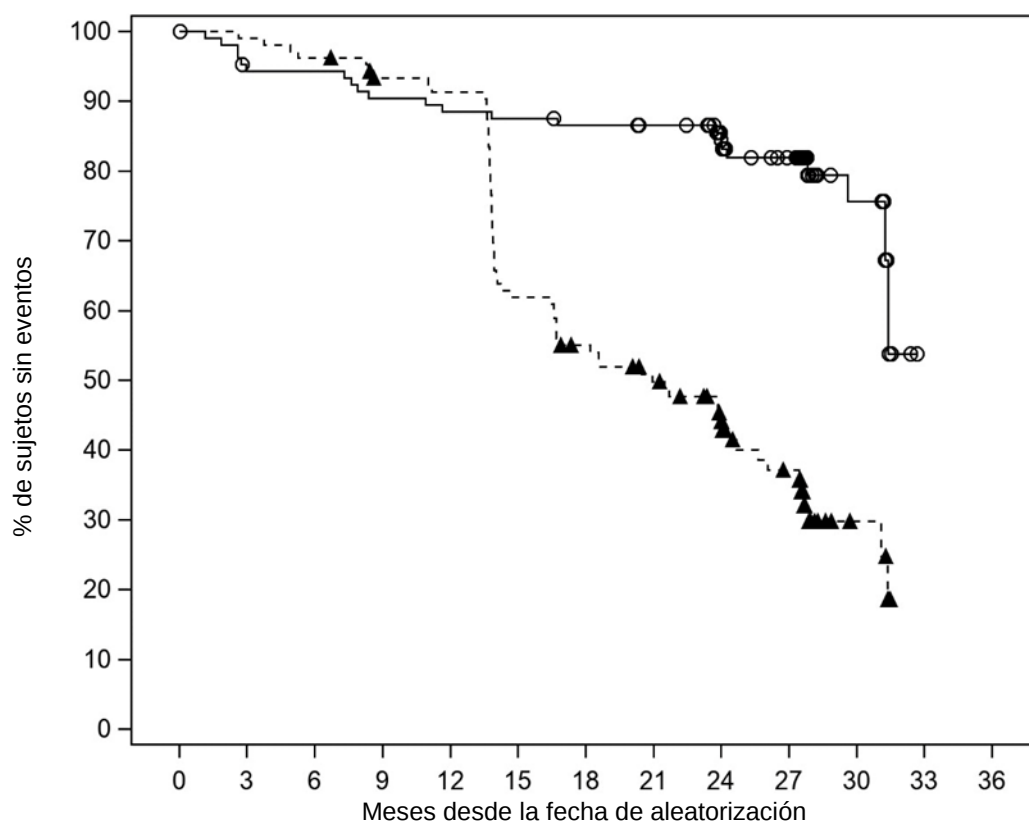
Tabla 23. Resultados de eficacia de GLOW en pacientes sin tratamiento previo para LLC

Endpoint^a	Venclexta + ibrutinib N = 106	Clorambucilo + Obinutuzumab N = 105
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%)	22 (21)	67 (64)
Mediana de meses (CI del 95 %)	NE (31,2, NE)	21.0 (16.6, 24.7)
Razón de riesgos (CI del 95 %)	0.22 (0.13, 0.36)	
Valor de p ^b	<0.0001	
Índice de respuesta completa (%)^c	39	11
CI del 95 %	(29.4, 48.0)	(5.3, 17.5)
Valor de p ^d	<0.0001	
Índice de respuesta global (%)^e	87	85
CI del 95 %	(80.3, 93.2)	(77.9, 91.6)
CR = respuesta completa; CRi = respuesta completa con recuperación incompleta de la médula ósea; HR = índice de riesgo; IRC = comité de revisión independiente; NE = no evaluable; nPR = remisión ganglionar parcial; PR = remisión parcial ^a Con base en la evaluación por el IRC ^b Prueba de log-rank estratificados ^c Incluye 3 pacientes en el brazo de Venclexta + ibrutinib con respuesta completa y recuperación incompleta de la médula ósea (CRi) ^d Prueba de chi cuadrada de Cochran-Mantel-Haenszel ^e Respuesta global = CR+CRi+nPR+PR		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figura 8. Curva de Kaplan-Meier de la PFS -Supervivencia libre de progresión - (población ITT) en pacientes sin tratamiento previo para LLC en el estudio CLL3011 (GLOW)



Sujetos en riesgo

Ibr + ven	106	98	98	94	92	91	89	87	71	59	20	0	0
Clb + ob	105	104	101	95	93	63	54	47	36	25	6	0	0

—○— Ibr + ven ---▲--- Clb + ob

El efecto en la PFS del tratamiento con Venclexta más ibrutinib versus clorambucilo más obinutuzumab fue consistente en los subgrupos previamente definidos, incluida la población de alto riesgo (mutación de TP53, delección 11q o IGHV sin mutar), con PFS HR de 0,23 [IC del 95 % (0,13, 0,41)].

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

Página 67 de 108

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Con una mediana de seguimiento de 28 meses, los datos de supervivencia global no eran maduros con un total de 23 muertes: 11 (10 %) en el brazo de Venclexta más ibrutinib y 12 (11 %) en el brazo de clorambucilo más obinutuzumab.

Tabla 24. Índices de negatividad de enfermedad residual mínima en pacientes con LLC sin tratamiento previo en GLOW

	Ensayo NGS ^a		Citometría de flujo ^b	
	Venclexta + ibrutinib N = 106	Clorambucilo + Obinutuzumab N = 105	Venclexta + ibrutinib N = 106	Clorambucilo + Obinutuzumab N = 105
Tasa de Negatividad de MRD				
Médula ósea, n (%)	59 (56)	22 (21)	72 (68)	24 (23)
CI del 95 %	(46.2, 65.1)	(13.2, 28.7)	(59.0, 76.8)	(14.8, 30.9)
Valor p	<0.0001		<0.0001	
Sangre periférica, n (%)	63 (59)	42 (40)	85 (80)	49 (47)
CI del 95 %	(50.1, 68.8)	(30.6, 49.4)	(72.6, 87.8)	(37.1, 56.2)
Valor p	0.0055		<0.0001	
Tasa de Negatividad de MRD a los 3 meses luego de finalizar el tratamiento				
Médula Osea, n (%)	55 (51.9)	18 (17.1)	60 (56.6)	17 (16.2)
95% CI	(42.4, 61.4)	(9.9, 24.4)	(47.2, 66.0)	(9.1, 23.3)
Valor p	<0.0001		<0.0001	
Sangre Periférica, n (%)	58 (54.7)	41 (39.0)	65 (61.3)	43 (41.0)
95% CI	(45.2, 64.2)	(29.7, 48.4)	(52.0, 70.6)	(31.5, 50.4)
Valor p	0.0259		0.0038	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

CI = Intervalo de confianza; NGS = Secuenciación de nueva generación
Los valores de p son de la prueba de chi cuadrada de Cochran-Mantel-Haenszel. A excepción del valor de p para el índice de negatividad de MRD en la médula ósea por NGS, que es el análisis de MRD primario y el primer criterio de valoración secundario clave de GLOW, todos los demás valores de p son nominales.

Todos los resultados de MRD se derivaron de las muestras obtenidas de ≥ 80 % de los pacientes.

^a Con base en el umbral de 10^{-4} utilizando el ensayo de secuenciación de nueva generación (clonoSEQ)

^b El laboratorio central evaluó la MRD por citometría de flujo de la sangre periférica o de la médula ósea. El valor de corte para un estado negativo era < 1 célula de LLC cada 10^4 leucocitos

A los tres meses después de completar el tratamiento, 56 pacientes en el brazo de Venclexta más ibrutinib, que fueron negativos para MRD en la sangre periférica por ensayo de NGS, tenían especímenes de médula ósea coincidentes; de ellos, 52 pacientes (93 %) fueron negativos para MRD en la sangre periférica y la médula ósea.

Doce meses después de la finalización del tratamiento, los índices de negatividad de MRD en la sangre periférica fueron del 49 % (52/106) por ensayo NGS y el 55 % (58/106) por citometría de flujo en pacientes tratados con Venclexta más ibrutinib y en el intervalo de tiempo correspondiente, fueron del 12 % (13/105) por ensayo NGS y el 16 % (17/105) por citometría de flujo en pacientes tratados con clorambucilo más obinutuzumab.

SLT fue reportado en 6 pacientes tratados con clorambucilo más obinutuzumab y no se reportó SLT para pacientes tratados con la combinación de venetoclax con ibrutinib.

CAPTIVATE

CAPTIVATE fue un estudio de fase 2, multicéntrico de 2 cohortes que evaluó la discontinuación definida por la enfermedad mínima residual (MRD) y la terapia de duración fija (FD) con venclexta en combinación con ibrutinib, que se llevó a cabo en pacientes adultos que tenían 70 años de edad o menos, con LLC activa sin

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

tratamiento previo. El estudio enroló a 323 pacientes; de ellos, 159 pacientes fueron enrolados a tratamiento FD, que consistió en 3 ciclos de ibrutinib como agente único, seguido de Venclexta en combinación con ibrutinib durante 12 ciclos (incluido el esquema de administración con aumento progresivo de 5 semanas). Cada ciclo fue de 28 días. Ibrutinib se administró en una dosis de 420 mg diariamente. Venclexta se administró de acuerdo con el cronograma de incremento semanal de la dosis por 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 400 mg. [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**].

Los pacientes con progresión confirmada a partir de los criterios del IWCLL después de completar el régimen FD, podían recibir tratamiento nuevamente con ibrutinib como agente único.

En la cohorte de FD, la mediana de edad fue de 60 años (intervalo: de 33 a 71 años), el 67 % era de sexo masculino y el 92 % era de raza blanca. Todos los pacientes tuvieron estado funcional del ECOG en el punto basal de 0 (69 %) o 1 (31 %). El ensayo enroló a 146 pacientes con LLC y a 13 pacientes con Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (SLL). En estado basal, el 13 % de los pacientes presentaron delección 17p, el 18 % con delección 11q, 17 % con delección 17p o mutación de TP53, el 56 % con IGHV sin mutar y el 19 % con cariotipo complejo. Las razones más comunes para iniciar el tratamiento para LLC fueron las siguientes: linfadenopatía (65 %), linfocitosis progresiva (51 %), esplenomegalia (30 %), fatiga (24 %), insuficiencia medular progresiva demostrada por anemia o trombocitopenia (23 %) y sudores nocturnos (21 %). En la evaluación inicial de riesgo de síndrome de lisis tumoral, el 21% de los pacientes tuvo carga tumoral. Después de 3 ciclos de terapia inicial con ibrutinib como agente único, el 1% de los pacientes tuvo carga tumoral alta. La carga tumoral alta se definió como cualquier ganglio linfático ≥ 10 cm, o cualquier ganglio linfático ≥ 5 cm y recuento absoluto de linfocitos $\geq 25 \times 10^9/L$.

Los resultados de eficacia para CAPTIVATE con una mediana de seguimiento de 28 meses se muestran en la Tabla 25, y los índices de negatividad de la enfermedad residual mínima (MRD) se muestran en la Tabla 26.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 25. Resultados de eficacia en CAPTIVATE; cohorte de duración fija^a en pacientes con LLC sin tratamiento previo

Endpoint ^a	Venclexta + Ibrutinib	
	Sin Del 17p (N = 136)	Todos (N = 159)
Índice de respuesta global, n (%) ^b	130 (95.6)	153 (96.2)
95 % CI (%)	(92.1, 99.0)	(93.3, 99.2)
Índice de respuesta completa, n (%) ^c	83 (61.0)	95 (59.7)
95% CI (%)	(52.8, 69.2)	(52.1, 67.4)
Mediana de duración de CR, meses (intervalo) ^d	NE (0.03+, 24.9+)	NE (0.03+, 24.9+)
CR = respuesta completa; CRi = respuesta completa con recuperación medular incompleta; nPR = respuesta parcial nodular; PR = respuesta parcial; NE = no evaluable. ^aBasado en la evaluación del IRC. ^bRespuesta global = CR + CRi + nPR + PR. ^cIncluye 3 pacientes con respuesta completa con recuperación medular incompleta (RCi). ^dUn signo '+' indica una observación censurada.		

Tabla 26. Índices de negatividad de enfermedad residual mínima en pacientes con LLC si tratamiento previo en CAPTIVATE; cohorte de duración fija

Endpoint	Venclexta + Ibrutinib	
	Sin Del 17p (N = 136)	Todos (N = 159)
Índice de Negatividad de MRD		
Médula Ósea, n (%)	84 (62)	95 (60)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

95% CI	(53.6, 69.9)	(52.1, 67.4)
Sangre periférica, n, (%)	104 (77)	122 (77)
95% CI	(69.3, 83.6)	(70.2, 83.3)
Índice de Negatividad MRD a 3 meses luego de finalizado el tratamiento		
Médula Ósea, n (%)	74 (54.4)	83 (52.2)
95% CI	(46.0, 62.8)	(44.4, 60.0)
Sangre Periférica, n (%)	78 (57.4)	90 (56.6)
95% CI	(49.0, 65.7)	(48.9, 64.3)
CI = Intervalo de confianza MRD fue evaluada por citometría de flujo en sangre periférica o médula ósea en laboratorio central. El límite para un estado negativo fue <1 célula de LLC por cada 10 ⁴ leucocitos. Todos los resultados de MRD se derivaron de muestras obtenidas de ≥80% de los pacientes.		

En esta evaluación, 84 pacientes que fueron negativos para MRD en la sangre periférica tuvieron muestras coincidentes de la médula ósea; de ellos, 76 pacientes (90%) fueron negativos a MRD en la sangre periférica y la médula ósea

En la cohorte de duración fija, no se informó SLT en pacientes tratados con venetoclax en combinación con ibrutinib.

LLC/SLL con del 17p/TP53 en CAPTIVATE

En pacientes con mutación del 17p/TP53 (n = 27), la tasa de respuesta global basada en la evaluación del IRC fue del 96,3 %; La tasa de respuesta completa fue del 55,6 % y no se alcanzó la mediana de duración de respuesta completa (rango, 4,3 a 22,6 meses). La tasa de negatividad de MRD en pacientes con la mutación del 17p/TP53 3 meses después de finalizar el tratamiento en la médula ósea y la sangre periférica fue del 40,7% y el 59,3%, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

M13-982

El Estudio M13-982 fue un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo de 107 pacientes con LLC previamente tratada que presentaban delección 17p. El 65% de los pacientes era de sexo masculino y el 97% 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 LLC era de 2 (intervalo: 1 a 10 tratamientos). En el punto basal el 53% de los pacientes presentaba uno o más ganglios de ≥ 5 cm y 50% de los pacientes presentaba un RAL $\geq 25 \times 10^9/L$. El estado funcional del ECOG en el punto basal era de 0 en 39%, 1 en 52% de los pacientes y 2 en 8% de los pacientes.

De los pacientes, 37% (34/91) era refractario a fludarabina, 81% (30/37) portaba el gen IgHV sin mutaciones y 24% (19/80) presentaba la delección 11q.

Los pacientes recibieron Venclexta 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 Venclexta 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 27.

Tabla 27. 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 (70.5, 86.6)	74 (64.4, 81.9)
CR + Cri, %	7	16
nPR, %	3	4
PR, %	69	54
DOR, % (CI de 95%) Estimación a los 12 meses	84.7 (74.5, 91.0)	89.1 (79.2, 94.4)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

	Evaluación por el IRC (N = 107) ^a	Evaluación por el investigador (N = 107) ^a
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. ^a Un paciente no portaba la deleción de 17p.		

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 Venclexta. El punto de corte para un estado negativo fue una célula de LLC 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 Venclexta, los pacientes mostraron mejoría del GHS (16%), del EF (11%), del SF (17%), del RF (16%) 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 LLC previamente tratada incluyendo a pacientes con deleción 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% era de sexo masculino y el 91% 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 LLC fue 3 (intervalo: 1 a 11 tratamientos). En el punto basal, el 67% de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

los pacientes presentaba uno o más ganglios de ≥ 5 cm y 35% de los pacientes presentaba un RAL $\geq 25 \times 10^9/L$. El estado funcional del ECOG en el punto basal fue 0 para 45%, 1 para 53% y 2 para 2% de los pacientes (la puntuación de ECOG faltó para 2 pacientes).

De los pacientes, 75% era refractario a fludarabina, 66% (21/32) portaba el gen IgVH sin mutaciones, 30% (17/56) presentaba la delección 11q y 21% (12/56) presentaba la delección 17p.

Los pacientes continuaron recibiendo 400 mg de Venclexta como monoterapia por la vía oral una vez al día hasta que presentaron progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. 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 28.

Tabla 28. Resultados de eficacia del Estudio M12-175

	Evaluación por el IRC N = 57	Evaluación por el investigador N = 57
ORR, % (CI de 95%)	74 (60.3, 84.5)	81 (68.1, 90.0)
CR + CRi, %	7	12
nPR, %	0	4
PR, %	67	65
DOR, % (CI de 95%) Estimación a 12 meses	89 (67.5, 96.5)	97 (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.		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

M14-032

El Estudio M14-032 fue un estudio abierto, multicéntrico que evaluó la eficacia de Venclexta en pacientes con LLC 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 Venclexta siguiendo un esquema de aumento progresivo. Los pacientes continuaron recibiendo Venclexta 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 la Semanas 12 y 36.

Se enroló a un total de 127 pacientes en el estudio, 64 de ellos en la cohorte principal (43 con tratamiento previo con ibrutinib, 21 con tratamiento previo con idelalisib) y 63 en una cohorte de expansión (48 con tratamiento previo con ibrutinib, 15 con tratamiento previo con idelalisib). La edad mediana 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 LLC fue 4 (intervalo: 1 a 15 tratamientos). En el punto basal, el 41% de los pacientes presentaba uno o más ganglios de ≥ 5 cm y el 31% de los pacientes presentaba un RAL $\geq 25 \times 10^9/L$.

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 29.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 29. Resultados de eficacia del Estudio M14-032

	Evaluación por el IRC N = 97 97	Evaluación por el investigador N = 108
ORR, % (CI de 95%)	73 (63.2, 81.7)	66 (56.0, 74.6)
CR + CRi, %	1	9
nPR, %	0	2
PR, %	72	55
DOR, % (CI de 95%)	N = 71	N = 71
Estimación a los 6 meses	97 (87.6, 99.2)	96 (86.8, 98.5)
Estimación a los 12 meses	NA	85 (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 Venclexta 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 Venclexta 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.

La mediana de supervivencia global fue de 44.9 meses (IC 95%: 31.9, no estimable) en el grupo tratado con Venclexta + ibrutinib y de 38.6 meses (IC 95%: 25.2, 53.4) en el grupo tratado con placebo + ibrutinib (HR 0.85; IC 95%: 0.62, 1.19).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

La mediana de la duración de la respuesta (DOR) por evaluación del investigador fue de 42.1 meses (IC 95%: 28.7, no estimable) en el grupo de Venclexta + ibrutinib y de 27.6 meses (IC del 95%: 19.4, 39.5) en el grupo de placebo + ibrutinib.

El beneficio de PFS con Venclexta + ibrutinib frente al tratamiento con placebo + ibrutinib se observó en todos los subgrupos, excepto en la categoría que falta en TP53 (Figura 10).

13.3 Leucemia mieloide aguda**VIALE-A**

VIALE-A fue un estudio de fase 3, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de venetoclax en combinación con azacitidina versus placebo en combinación con azacitidina en pacientes con LMA 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 de 28 días [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**] y recibieron 400 mg de Venclexta por vía oral una vez al día a partir de entonces en los ciclos posteriores. Se administró 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. Se administró placebo por vía oral una vez al día en los días 1 a 28 más azacitidina a una dosis de 75 mg/m² los días 1 a 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 SLT 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, Venclexta o placebo se interrumpieron hasta 14 días o hasta lograr RAN $\geq 500/\mu\text{L}$ y recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$. Azacitidina se reanudó el mismo día que Venclexta o placebo después de la interrupción [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**]. 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.

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Se aleatorizó un total de 431 pacientes: 286 al brazo de Venclexta + azacitidina y 145 al brazo de placebo + azacitidina. Las características demográficas y de la enfermedad basales se muestran en la Tabla 32.

Tabla 32. Características demográficas y de la enfermedad basales en pacientes con LMA en VIALE-A

Características	Venclexta+Azacitidina N = 286	Placebo+Azacitidina N = 145
Edad, años, mediana (intervalo)	76 (49 - 91)	76 (60 - 90)
Raza		
Blanco; %	76	75
Negro o Afroamericano; %	1.0	1.4
Asiático; %	23	23
Hombres; %	60	60
Estado funcional del ECOG; %		
0-1	55	56
2	40	41
3	5.6	3.4
Blastocitos de la médula ósea; %		
<30%	30	28
≥30% a <50%	21	23
≥30%	49	49
Antecedentes de la enfermedad; %		
AML <i>de novo</i>	75	76
LMA secundaria	25	24
Riesgo citogenético detectado ^a %		
Intermedio	64	61
Desfavorable	36	39
Análisis de mutaciones detectadas; n/N ^b (%)		
IDH1 or IDH2 ^{c,d}	61/245 (25)	28/127 (22)
IDH1 ^c	23/245 (9.4)	11/127 (8.7)
IDH2 ^d	40/245 (16)	18/127 (14)
FLT3 ^e	29/206 (14)	22/108 (20)
NPM1 ^f	27/163 (17)	17/86 (20)

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

TP53 ^f	38/163 (23)	14/86 (16)
^a Según las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) de 2016. ^b Cantidad de muestras de BMA evaluables recibidas en la visita basal. ^c Detectada con el ensayo IDH1 <i>RealTime</i> de Abbott. ^d Detectada con el ensayo IDH2 <i>RealTime</i> de Abbott. ^e Detectado con el ensayo de mutación LeukoStrat® CDx FLT3. ^f Detectado 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).

Venclexta + 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 33 y la Tabla 34.

Tabla 33. Resultados de eficacia en VIALE-A

Endpoint	Venclexta + 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.		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

La CR (remisión completa) se definió como el recuento absoluto de neutrófilos $>1000/\mu\text{L}$, plaquetas $>100\ 000/\mu\text{L}$, 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 en el segundo análisis intermedio (fecha de corte de los datos: 4 de enero de 2020).

^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 , ≥ 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 CR + CRi proviene de un análisis interino planificado de los primeros 226 pacientes aleatorizados con 6 meses de seguimiento en el primer análisis intermedio (fecha de corte de los datos: 1 de octubre de 2018).

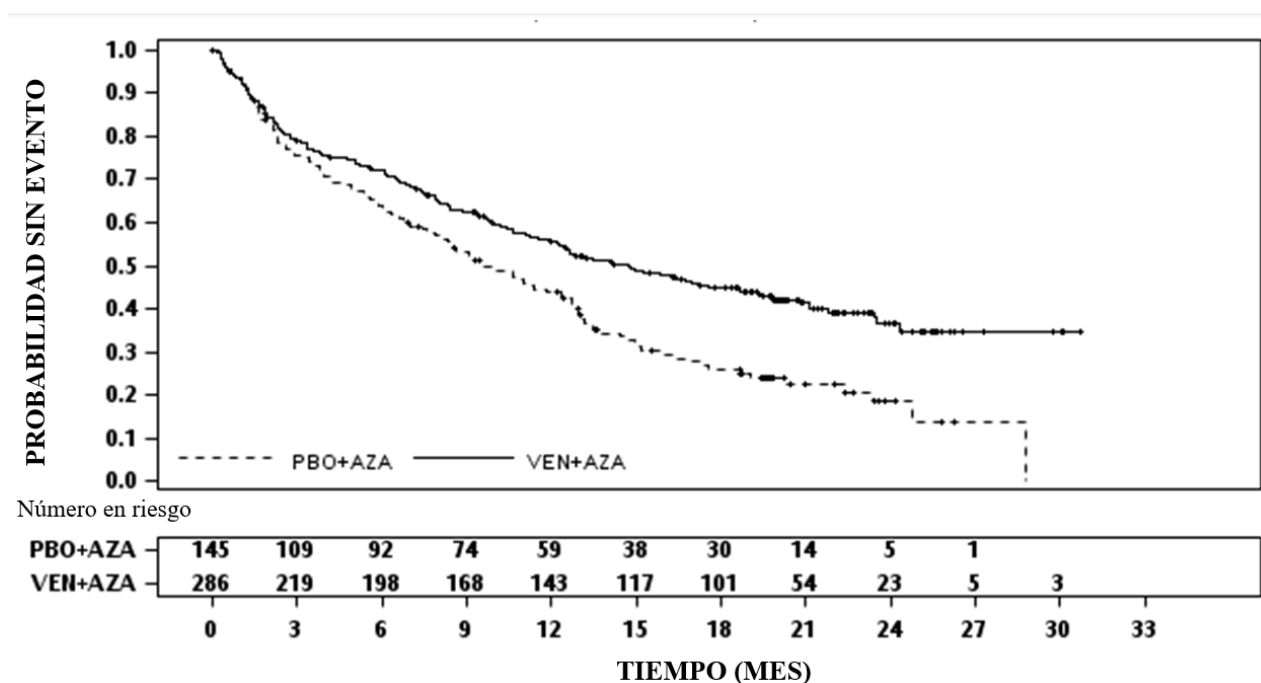
^dEl valor de p proviene de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por edad (18 - <75 años, ≥ 75 años) y citogenética (riesgo intermedio, riesgo desfavorable).

La curva de Kaplan-Meier para la OS se muestra en la Figura 11.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en VIALE-A



Los *endpoints* secundarios de eficacia clave se presentan en la Tabla 34.

Tabla 34. *Endpoints* de eficacia adicionales en VIALE-A

<i>Endpoint</i>	Venclexta + azacitidina (N = 286)	Placebo + azacitidina (N = 145)
CR, n (%) (IC del 95%)	105 (37) (31, 43)	26 (18) (12, 25)
Valor p ^a	< 0.001	
Mediana de la DOR ^b (meses)	17.5	13.3
(IC del 95%)	(15.3, NR)	(8.5, 17.6)
CR+CRh, n (%)	185 (65)	33 (23)

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Endpoint	Venclexta + azacitidina (N = 286)	Placebo + azacitidina (N = 145)
(IC del 95%)	(59, 70)	(16, 31)
Valor p ^a	< 0.001	
Mediana de la DOR ^b (meses)	17.8	13.9
(IC del 95%)	(15.3, NR)	(10.4, 15.7)
CR+CRi, n (%)	190 (66)	41 (28)
(IC del 95%)	(61, 72)	(21, 36)
Mediana de la DOR ^b (meses)	17.5	13.4
(IC del 95%)	(13.6, NR)	(5.8, 15.5)
Tasa de CR + CRh al inicio del ciclo 2, n (%)	114 (40)	8 (6)
(IC del 95%)	(34, 46)	(2, 11)
Valor p ^a	< 0.001	
Tasa de CR + CRi al inicio del ciclo 2, n (%)	124 (43)	11 (8)
(IC del 95%)	(38, 49)	(4, 13)
Valor p ^a	< 0.001	
Tasa de CR + CRh en el subgrupo de <i>FLT3</i> , n/N (%)	19/29 (66)	4/22 (18)
(IC del 95%)	(46, 82)	(5, 40)
Valor p ^c	0.001	
Tasa de CR + CRi en el subgrupo con <i>FLT3</i> , n/N (%)	21/29 (72)	8/22 (36)
(IC del 95%)	(53, 87)	(17, 59)
Valor p ^c	0.021	
Tasa de CR + CRh en el subgrupo <i>IDH1/2</i> , n/N (%)	44/61 (72)	2/28 (7)
(IC del 95%)	(59, 83)	(1, 24)
Valor p ^c	< 0.001	
Tasa de CR + CRi en el subgrupo <i>IDH1/2</i> ,	46/61 (75)	3/28 (11)

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Endpoint	Venclexta + azacitidina (N = 286)	Placebo + azacitidina (N = 145)
n/N (%) (IC del 95%)	(63, 86)	(2, 28)
Valor p ^c	< 0.001	
OS en el subgrupo de <i>IDH1/IDH2</i> Cantidad de muertes, n/N (%) Mediana de la OS ^f , meses (IC del 95%)	29/61 (48) NR (12.2; NR)	24/28 (86) 6.2 (2.3, 12.7)
Cociente de riesgos ^g (IC del 95%)	0.34 (0.20, 0.60)	
Valor p ^g	< 0.0001	
Tasa de independencia de transfusión, plaquetas, n (%) (IC del 95%)	196 (69) (63, 74)	72 (50) (41, 58)
Valor p ^a	< 0.001	
Tasa de independencia de transfusión, glóbulos rojos, n (%) (IC del 95%)	171 (60) (54, 66)	51 (35) (27, 44)
Valor p ^a	< 0.001	
Tasa de respuesta de CR + CRi de MRD ^e n (%) (IC del 95%)	67 (23) (19, 29)	11 (8) (4, 13)
Valor p ^a	< 0.001	
Supervivencia libre de eventos (EFS) Cantidad de eventos de EFS, n (%) Mediana de EFS ^f , (meses) (IC del 95%)	191 (67) 9.8 (8.4, 11.8)	122 (84) 7.0 (5.6, 9.5)
Cociente de riesgos ^d (IC del 95%)	0.63 (0.50, 0.80)	

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Endpoint	Venclexta + azacitidina (N = 286)	Placebo + azacitidina (N = 145)
Valor p ^d	< 0.001	

IC = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRh = remisión completa con recuperación hematológica parcial; CRi = remisión completa con recuperación incompleta del recuento celular sanguíneo.

CR + CRi = remisión completa + remisión completa con recuperación incompleta del recuento celular sanguíneo; DOR = duración de la respuesta; FLT = tirosina cinasa similar a FMS; IDH = isocitrato deshidrogenasa; MRD = enfermedad residual mínima/medible; NR = no alcanzado.

La CR (remisión completa) se definió como un recuento absoluto de neutrófilos > 1,000/microlitro, plaquetas > 100,000/microlitro, independencia de transfusión de glóbulos rojos y médula ósea con < 5% de blastocitos. Ausencia de blastocitos circulantes y blastocitos con cuerpos de Auer; ausencia de enfermedad extramedular.

La CRh (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como < 5% de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y recuperación parcial de los recuentos celulares sanguíneos periféricos (plaquetas > 50,000/microlitro y RAN > 500/microlitro).

La independencia de la transfusión se define como un período de, al menos, 56 días consecutivos (≥ 56 días) sin transfusión después de la primera dosis del medicamento del estudio y durante o 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 del tratamiento posterior, lo que ocurra primero.

^aEl valor p se obtiene a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por edad (18 a < 75 años, ≥ 75 años) y citogenética (riesgo intermedio, riesgo desfavorable).

^bLa DOR (duración de la respuesta) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta CR (para la DOR de CR), desde la primera respuesta CR o CRi (para la DOR de CR + CRi) o desde la primera respuesta CR o CRh (para la DOR de CR + CRh) hasta la primera fecha de recaída morfológica confirmada, enfermedad progresiva confirmada o muerte debido a la progresión de la enfermedad, lo que ocurriera primero. Mediana de la DOR del cálculo de Kaplan-Meier.

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

^dEstimación del cociente de riesgos (venetoclax + azacitidina frente a placebo + azacitidina) en función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por edad (18 a < 75 años, ≥ 75) y citogenética (riesgo intermedio, riesgo desfavorable) según la asignación en la aleatorización; valor p basado en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

<i>Endpoint</i>	Venclexta + azacitidina (N = 286)	Placebo + azacitidina (N = 145)
prueba del orden logarítmico estratificada por los mismos factores. ^eLa tasa de respuesta de la MRD de CR + CRi se define como el porcentaje de pacientes que alcanzaron una CR o CRi y demostraron una respuesta de MRD de $< 10^{-3}$ blastocitos en la médula ósea, según lo determinado por un ensayo estandarizado y central de citometría de flujo multicolor. ^f Estimación de Kaplan-Meier. ^g Estimación del cociente de riesgos (venetoclax + azacitidina frente a placebo + azacitidina) en función del modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado. Valor p de la prueba de rango logarítmico no estratificada.		

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

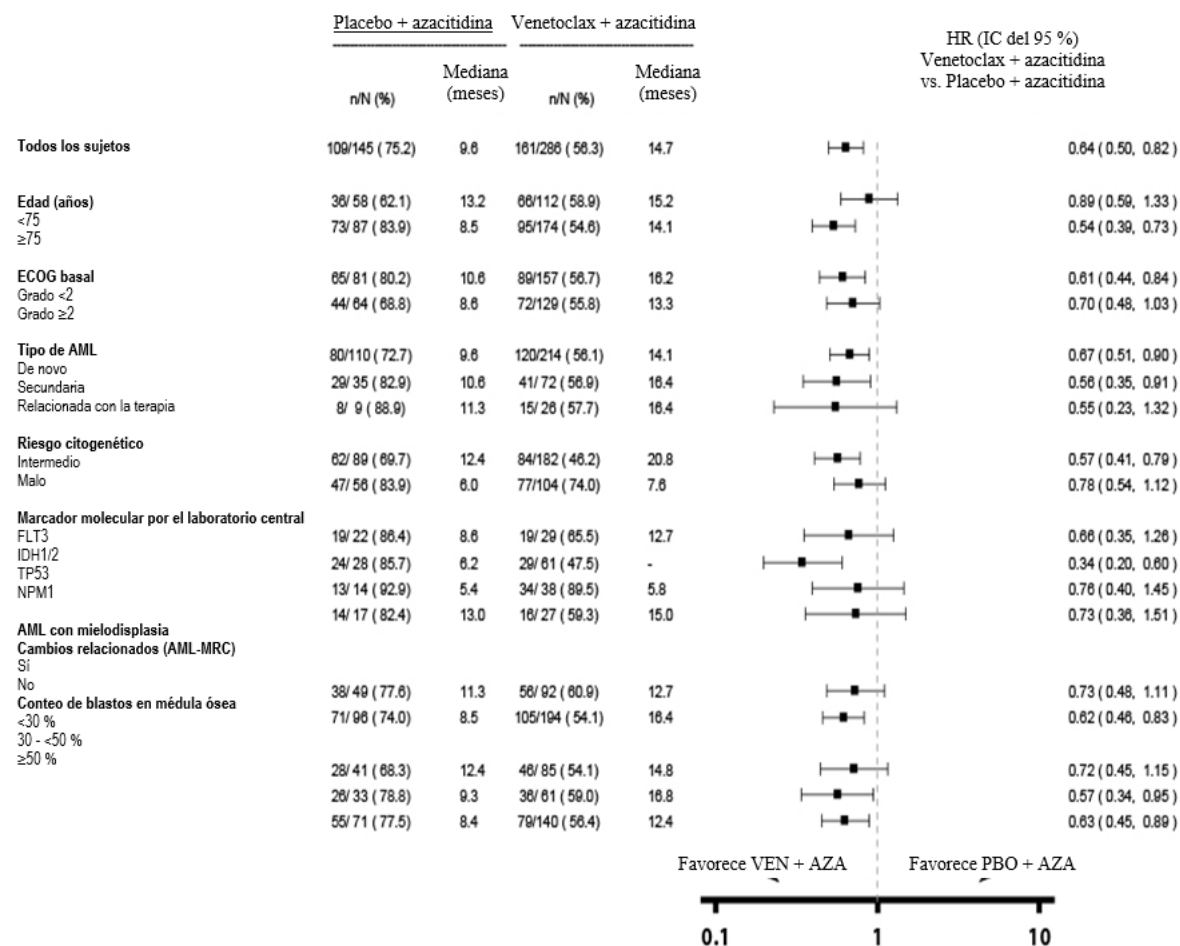
La mediana del tiempo hasta la primera respuesta de CR o CRi fue de 1.3 meses (intervalo, 0.6 a 9.9 meses) con tratamiento con Venclexta + azacitidina. La mediana del tiempo hasta la mejor respuesta de CR o CRi fue de 2.3 meses (intervalo, 0.6 a 24.5 meses).

El diagrama de bosque de la OS por subgrupos de VIALE-A se muestra en la Figura 12.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figura 12. Diagrama 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 alcanzado

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

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

(GHS/QoL) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30). Los pacientes que recibieron Venclexta + 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 Venclexta + azacitidina observaron un mayor tiempo hasta el deterioro definido como el primer evento de empeoramiento de al menos 10 en la 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 Venclexta + 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 Venclexta en un estudio clínico no aleatorizado de Venclexta en combinación con azacitidina ($n = 84$) o con decitabina ($n = 31$) en pacientes con LMA de diagnóstico reciente que eran inelegibles para una quimioterapia intensiva.

Los pacientes recibieron Venclexta 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 SLT y fueron hospitalizados para su monitoreo. Se administró azacitidina en dosis de 75 mg/m² 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/m² 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 RAN $\geq 500/\mu\text{L}$ y un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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 35 resume las características demográficas y de la enfermedad basales de la población de estudio.

Tabla 35. Características basales de los pacientes con LMA tratados con Venclexta en combinación con un agente hipometilante (M14-358)

Características	Venclexta + azacitidina N = 84	Venclexta + decitabina N = 31
Edad, años; mediana (intervalo)	74.5 (61-90)	72 (65-86)
Raza blanca; %	91	87
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 anterior; %	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)

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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 1 paciente (se excluyó al riesgo favorable mediante el análisis de hibridación fluorescente <i>in situ</i> [FISH], por sus siglas en inglés).		

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

Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 36 y 37 y fueron similares para ambas combinaciones.

Tabla 36. Resultados de eficacia para pacientes con LMA de diagnóstico reciente tratados con Venclexta en combinación con un agente hipometilante (M14-358)

Endpoint	Venclexta + azacitidina N = 84	Venclexta + 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, NR)
CRi, n (%)	23 (27)	6 (19)
CI de 95%	(18, 38)	(8, 38)
DOR ^a mediana (meses)	10.6	6.1
CI de 95%	(5.6, NR)	(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, NR)	(2.4, 15.3)
CR+CRh, n (%)	54 (64)	22 (71)
CI de 95%	(53, 74)	(52, 86)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

DOR ^a mediana (meses) CI de 95%	21.7 (14.6, 30.3)	15.3 (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)
CI = intervalo de confianza; NR = no alcanzado. 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. 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, $>500/\mu\text{L}$). 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 $<100000/\mu\text{L}$. ^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. ^b Se evaluó para los pacientes que eran dependientes de transfusiones de eritrocitos en el punto basal. ^c Se evaluó para los pacientes que eran dependientes de transfusiones de plaquetas en el punto basal.		

Tabla 37. Tiempo hasta la respuesta en pacientes con LMA tratados con Venclexta en combinación con un agente hipometilante (M14-358)

Criterio de valoración	Venclexta en combinación con azacitidina	Venclexta en combinación con
------------------------	--	------------------------------

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

	N = 84	decitabina N = 31
Mediana del tiempo hasta la MEJOR respuesta de CR (meses)	2.1	3.6
Intervalo (meses)	(0.7 – 10.9)	(1.2 – 17.6)
Mediana del tiempo hasta la PRIMERA respuesta de CR+CRh (meses)	1.0	1.8
Intervalo (meses)	(0.7 – 8.9)	(0.8 – 13.8)
Mediana del tiempo hasta la PRIMERA respuesta de CR+CRi (meses)	1.2	1.9
Intervalo (meses)	(0.7 – 7.7)	(0.9 – 5.4)

Venclexta en combinación con azacitidina

Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 36 y 37.

La supervivencia global mediana para los pacientes tratados con Venclexta 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); *IDH1/2*, 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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 Venclexta en combinación con azacitidina. De esos pacientes, 52 % (28/54) alcanzó una MRD de menos de una célula de LMA por cada 10^3 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 Venclexta en combinación con azacitidina. De esos pacientes, 48 % (29/60) alcanzó MRD de menos de una célula de LMA por cada 10^3 leucocitos en la médula ósea.

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

Venclexta en combinación con decitabina

Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 36 y 37

La mediana de supervivencia global para los pacientes tratados con Venclexta 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 remisiones fueron las siguientes: *TP53*, 4/6; *IDH1/2*, 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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 Venclexta en combinación con decitabina. De esos pacientes, 36 % (8/22) alcanzó una MRD de menos de una célula de LMA por cada 10^3 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 Venclexta en combinación con decitabina. De esos pacientes, 39 % (9/23) alcanzó MRD de menos de una célula de LMA por cada 10^3 leucocitos en la médula ósea.

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

VIALE-C

Viale C fué un estudio multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, de fase 3, controlado con placebo (M16-043)) que evaluó la eficacia y la seguridad de Venclexta en combinación con citarabina en dosis bajas frente a placebo en combinación con citarabina en dosis bajas en pacientes con LMA recientemente diagnosticada que no eran elegibles para quimioterapia intensiva.

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 de 28 días [ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**] y recibieron 600 mg de Venclexta por vía oral una vez al día a partir de entonces en los ciclos posteriores. Se administró 20 mg/m² de citarabina en dosis baja por vía subcutánea (SC) una vez al día los días 1 a 10 de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 del ciclo 1. 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.

Durante el aumento gradual, los pacientes recibieron profilaxis de SLT y fueron hospitalizados para monitoreo.

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 o placebo se interrumpieron hasta 14 días o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

hasta un RAN $\geq 500/\mu\text{L}$ y recuento de plaquetas $\geq 25 \times 10^3/\mu\text{L}$. 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 Venclexta + 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 LMA *de novo* y 38 % con LMA 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*.

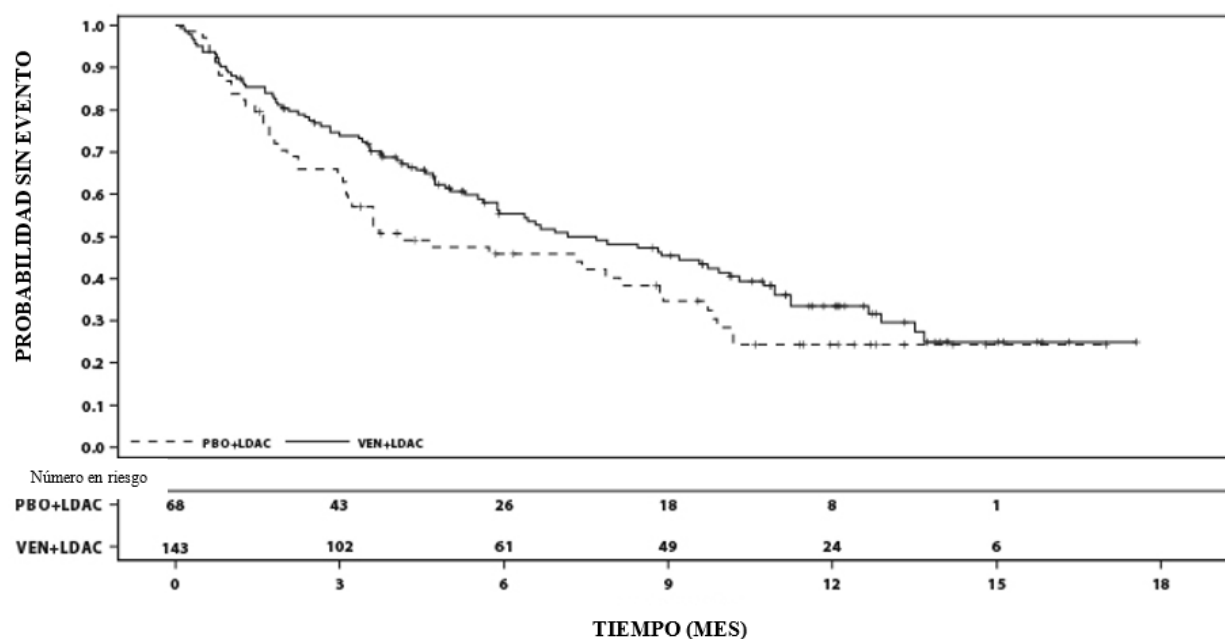
En el momento del análisis primario para la OS, los pacientes tenían una mediana de seguimiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 17.6 meses). La mediana de OS en el brazo Venclexta + citarabina en dosis baja fue 7.2 meses (CI del 95 %: 5.6, 10.1) y en el brazo de placebo con citarabina en dosis baja fue 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 Venclexta + citarabina en dosis baja.

La curva de Kaplan-Meier para la OS se muestra en la Figura 13.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figura 13: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (análisis primario) en VIALE-C

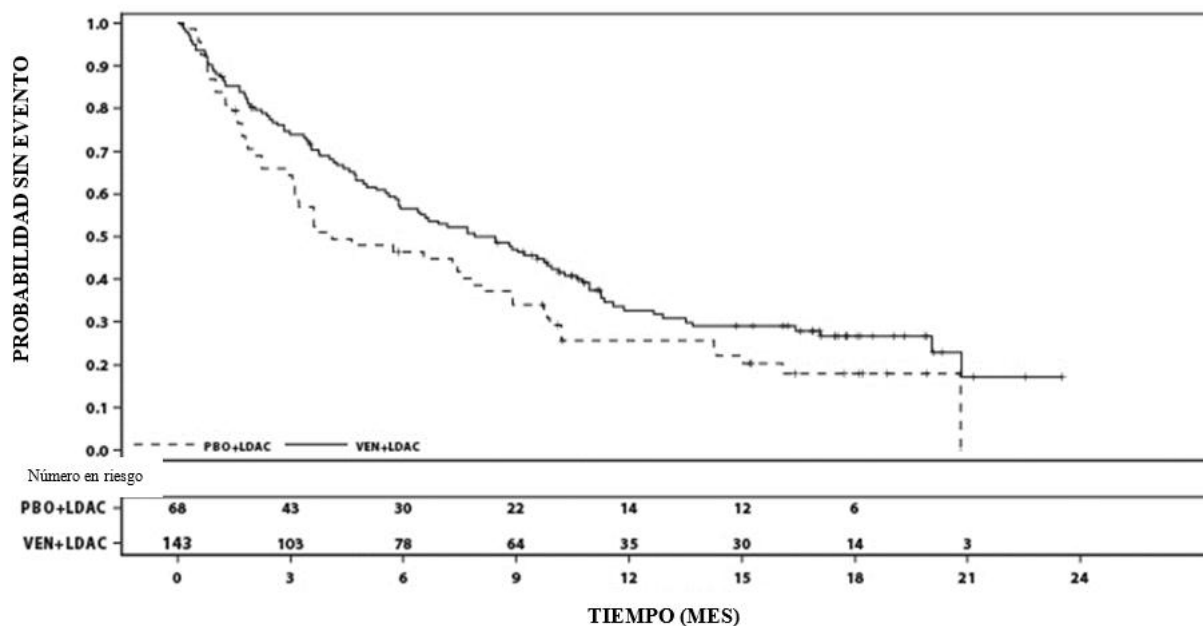


En el momento de un análisis adicional para la OS, los pacientes tenían una mediana de seguimiento de 17.5 meses (intervalo: 0.1 a 23.5 meses). La mediana de la OS en el brazo de Venclexta + citarabina en dosis baja fue de 8.4 meses (CI del 95 %: 5.9, 10.1) y en el brazo de placebo + citarabina en dosis 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 Venclexta + citarabina en dosis baja.

En la Figura 14 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la OS con 6 meses adicionales de seguimiento.

Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (análisis de seguimiento de 6 meses) en VIALE-C

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**



Los resultados de eficacia para los *endpoints* secundarios del análisis primario se muestran en la Tabla 38 y a continuación de la tabla.

Tabla 38. Resultados de eficacia para los *endpoints* secundarios del análisis primario de VIALE-C

<i>Endpoint</i>	Venclexta + citarabina en dosis baja N = 143	Placebo + citarabina en dosis baja N = 68
CR, n (%)	39 (27)	5 (7)
(CI del 95 %)	(20, 35)	(2, 16)
Mediana de la DOR ^a (meses)	11.1	8.3
(CI del 95 %)	(5.9, NR)	(3.1, 8.3)
CR + CRi, n (%)	68 (48)	9 (13)
(CI del 95 %)	(39, 56)	(6, 24)
Mediana de la DOR ^a (meses)	10.8	6.2
(CI del 95 %)	(5.9, NR)	(1.1, NR)
CR + CRh, n (%)	67 (47)	10 (15)
(CI del 95 %)	(39, 55)	(7, 25)

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Mediana de la DOR ^a (meses) (CI del 95 %)	11.1 (5.5, NR)	6.2 (1.1, NR)
Tasa de independencia de transfusión ^b , n (%)		
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; NR=no alcanzado. ^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 (≥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 Venclexta + 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 Venclexta + 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 LMA por cada 10³ leucocitos en la médula ósea. En el caso de los pacientes que tuvieron evaluación de MRD (113 pacientes en el brazo de Venclexta + 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 Venclexta 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 Venclexta en comparación con el brazo de placebo: 8

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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 Venclexta + citarabina en dosis baja no experimentaron una disminución significativa en la fatiga o de la HRQoL que en placebo + citarabina en dosis baja y se observó reducción en ePROMIS de fatiga en cáncer y una mejoría en la GHS/QoL. En relación con el placebo + citarabina en dosis baja, los pacientes que recibieron Venclexta + 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 Venclexta + 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 Venclexta + 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 Venclexta en un estudio clínico no aleatorizado de Venclexta en combinación con citarabina en dosis baja (N = 82) en pacientes con LMA 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 Venclexta 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 SLT y fueron hospitalizados para su monitoreo. Se administró citarabina en dosis de 20 mg/m²

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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 RAN $\geq 500/\mu\text{L}$ 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. No se implementó reducción de la dosis para citarabina en dosis baja en el estudio clínico.

La Tabla 39 resume las características demográficas y de la enfermedad de la población de estudio en el punto basal.

Tabla 39. Características basales de los pacientes con LMA tratados con Venclexta en combinación con citarabina en dosis baja en M14-387

Característica	Venclexta 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
$\geq 30\%$ a <50%	22
$\geq 50\%$	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 ; %	

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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 40 y 41.

Tabla 40. Resultados de eficacia para pacientes con LMA de diagnóstico reciente tratados con Venclexta en combinación con citarabina en dosis baja (M14-387)

<i>Endpoint</i>	Venclexta en combinación con citarabina en dosis baja N = 82
CR, n (%) (CI de 95%) Mediana de la DOR ^a (meses) (CI de 95%)	21 (26) (17 - 36) 14.8 (7.2, NR)
CRi, n (%) (CI de 95%) Mediana de la DOR ^a (meses) (CI de 95%)	23 (28) (19, 39) 4.7 (2.6, 5.6)
CR+CRi, n (%) (CI de 95%) Mediana de la DOR (meses) (CI de 95%)	44 (54) (42, 65) 9.8 (5.3, 14.9)
CRh, n (%) (CI de 95%) Mediana de la DOR ^a (meses) (CI de 95%)	17 (21) (13, 31) 6.6 (2.8, 11.0)
CR+CRh, n (%) (CI de 95%) Mediana de la DOR ^a (meses) (CI de 95%)	38 (46) (35, 58) 11.0 (6.1, 28.2)
Tasa de independencia de transfusiones, n/N (%)	

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Eritrocitos ^b	24/53 (45)
Plaquetas ^c	14/23 (61)

CI = intervalo de confianza; NR = no se alcanzó.

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.

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 $>500/\mu\text{L}$).

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 $<100000/\mu\text{L}$.

^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. Mediana de la DOR a partir de la estimación de Kaplan-Meier.

^b Se evaluó para los pacientes que eran dependientes de transfusiones de eritrocitos en el punto basal.

^c Se evaluó para los pacientes que eran dependientes de transfusiones de plaquetas en el punto basal.

Tabla 41. Tiempo a la respuesta en los pacientes con LMA tratados con Venclexta en combinación con citarabina en dosis baja (M14-387)

<i>Endpoint</i>	Venclexta en combinación con citarabina en dosis baja N = 82
Mediana del tiempo hasta la MEJOR respuesta de CR (meses)	3.0
Intervalo (meses)	(0.9-22.4)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Mediana del tiempo hasta la PRIMERA respuesta de CR+CRh (meses)	1.0
Intervalo (meses)	(0.8-9.4)
Mediana del tiempo hasta la PRIMERA respuesta de CR+CRi (meses)	1.4
Intervalo (meses)	(0.8-14.9)

La mediana de supervivencia global para los pacientes tratados con Venclexta 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 Venclexta en combinación con citarabina en dosis baja. De esos pacientes, 34 % (13/38) alcanzó una MRD de menos de una célula de LMA por cada 10^3 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 Venclexta en combinación con citarabina en dosis baja. De esos pacientes, 32 % (14/44) alcanzó una MRD de menos de una célula de LMA por cada 10^3 leucocitos en la médula ósea.

De los pacientes que fueron tratados con Venclexta 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

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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 (ABC), en relación con el ABC 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 *in vitro* de Ames y de aberraciones cromosómicas.

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 [ABC] 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 [ABC] en seres humanos a la dosis de 400 mg). No se ha demostrado reversibilidad de este hallazgo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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 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 aquellos con 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. Después 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 (ABC) 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 maternos en los mismos tejidos. La radioactividad derivada de venetoclax no fue detectada en sangre fetal, cerebro, ojo, corazón, riñón, pulmón, músculo, o espina dorsal.

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

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.

El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) 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: copovidona K28, dióxido de silicio coloidal, polisorbato 80, estearil fumarato de sodio y fosfato de calcio dibásico anhidro.

Además, los comprimidos recubiertos de 10 mg y 100 mg tienen: óxido de hierro amarillo E 172, alcohol polivinílico, macrogol 3350, talco y dióxido de titanio. Los comprimidos recubiertos de 50 mg tienen: óxido de hierro amarillo E 172, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, alcohol polivinílico, macrogol 3350, talco y dióxido de titanio. 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 sólido de color amarillo claro a oscuro con fórmula empírica $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$ y peso molecular de 868.44. Venetoclax tiene muy baja solubilidad en agua.

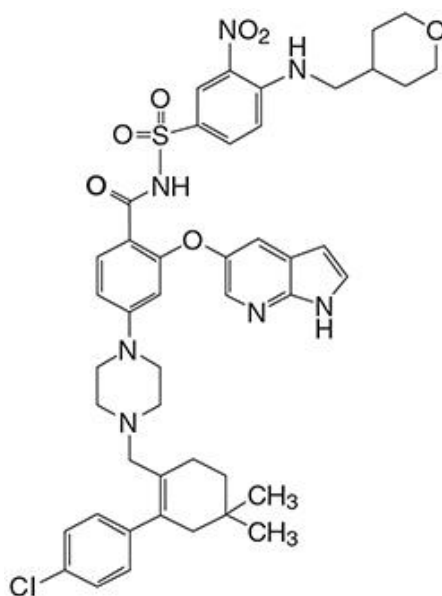
VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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



15.2 ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 30°C.

Almacenar en su envase original.

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.

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Concentración de los comprimido	Descripción del comprimido
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.

- Kit de Inicio para LLC ~~e LCM~~: Venclexta se suministra en una caja de cartón con la dosis mensual para el tratamiento de inicio. Cada caja de cartón contiene 4 blísteres semanales en sobre:

Semana 1 (blíster amarillo): 14 Comprimidos Recubiertos de 10 mg cada uno.

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

Semana 3 (blíster verde): 7 Comprimidos Recubiertos de 100 mg cada uno.

Semana 4 (blíster violeta): 14 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 14 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 comprimidos recubiertos de 50 mg y un folleto de información al paciente.
- Venclexta se suministra en caja de cartón con un frasco plástico, el cual contiene 120 comprimidos recubiertos de 100 mg y un folleto de información al paciente.

VENCLEXTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

F-24792; F-24793; F-24794; E-26CCDS v15, v16, v17, v18, v19, v20, v21, v22_MCL_V+I CLL