

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de venetoclax.

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de venetoclax.

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimido de color amarillo pálido, redondo, biconvexo, de 6 mm de diámetro, marcado con una V en una cara y 10 en la otra.

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimido de color beige, oblongo, biconvexo, de 14 mm de largo y 8 mm de ancho, marcado con una V en una cara y 50 en la otra.

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimido de color amarillo pálido, oblongo, biconvexo, de 17,2 mm de largo y 9,5 mm de ancho, marcado con una V en una cara y 100 en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Venclyxto, en combinación con obinutuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo (ver sección 5.1).

Venclyxto, en combinación con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.

Venclyxto, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de la LLC:

- en presencia de delección 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B, o
- en ausencia de delección 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

Venclyxto, en combinación con un agente hipometilante, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con venetoclax lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer. Los pacientes tratados con venetoclax pueden desarrollar síndrome de lisis tumoral (SLT). Debe seguirse la información descrita en esta sección, que incluye la evaluación del riesgo, medidas profilácticas, calendario de ajuste de dosis, monitorización analítica y las interacciones de fármacos para prevenir y reducir el riesgo de SLT.

Posología

Leucemia linfocítica crónica

Calendario de ajuste de dosis

La dosis de inicio es de 20 mg de venetoclax una vez al día durante 7 días. La dosis tiene que aumentar de forma gradual durante un período de 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg, tal y como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Calendario de aumento de dosis en pacientes con LLC

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

El calendario de ajuste de la dosis de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la masa tumoral (citorreducción) y disminuir el riesgo de SLT.

Venetoclax en combinación con obinutuzumab

Venetoclax se toma durante un total de 12 ciclos, cada ciclo constando de 28 días: 6 ciclos en combinación con obinutuzumab, seguido de 6 ciclos de venetoclax en monoterapia.

Administrar 100 mg de obinutuzumab el Día 1 del Ciclo 1, seguidos de 900 mg que se pueden administrar el Día 1 o el Día 2. Administrar 1000 mg los Días 8 y 15 del Ciclo 1 y el Día 1 de cada ciclo posterior de 28 días, durante un total de 6 ciclos.

El calendario de ajuste de la dosis de 5 semanas de venetoclax (ver tabla 1) comienza el Día 22 del Ciclo 1 y continua hasta el Día 28 del Ciclo 2.

Tras finalizar el calendario de ajuste de la dosis, la dosis recomendada de venetoclax es de 400 mg una vez al día desde el Día 1 del Ciclo 3 de obinutuzumab hasta el último día del Ciclo 12.

Dosis posterior al ajuste de dosis de venetoclax en combinación con rituximab

La dosis recomendada de venetoclax en combinación con rituximab es de 400 mg una vez al día (ver sección 5.1 para obtener información adicional sobre el tratamiento combinado).

Administrar rituximab después de que el paciente haya completado el calendario de ajuste de dosis y haya recibido la dosis diaria recomendada de 400 mg de venetoclax durante 7 días.

Venetoclax se toma durante 24 meses a partir del Día 1 del Ciclo 1 de rituximab (ver sección 5.1).

Dosis posterior al ajuste de dosis de venetoclax en monoterapia

La dosis recomendada de venetoclax es de 400 mg una vez al día. El tratamiento se continua hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo tolere.

Leucemia mieloide aguda

La pauta posológica recomendada de venetoclax (incluido el ajuste de la dosis) se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Calendario de aumento de dosis en pacientes con LMA

Día	Dosis diaria de venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 y posteriores	400 mg

Azacitidina debe administrarse a 75 mg/m² de superficie corporal (SC) por vía intravenosa o subcutánea los días 1-7 de cada ciclo de 28 días comenzando el Día 1 del Ciclo 1.

Decitabina debe administrarse a 20 mg/m² de SC por vía intravenosa los días 1-5 de cada ciclo de 28 días comenzando el Día 1 del Ciclo 1.

La administración de venetoclax se puede suspender si es necesario para el manejo de toxicidades hematológicas y recuperación del hemograma (ver Tabla 6).

Venetoclax, en combinación con un agente hipometilante, debe continuarse hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Prevención del síndrome de lisis tumoral (SLT)

Los pacientes tratados con venetoclax pueden desarrollar SLT. Debe consultarse la sección correspondiente a continuación para obtener información específica sobre el manejo según la indicación.

Leucemia linfocítica crónica

Venetoclax puede causar una rápida reducción tumoral y, por tanto, conlleva un riesgo de SLT en la fase inicial de ajuste de la dosis de 5 semanas en todos los pacientes con LLC, independientemente de la carga tumoral u otras características del paciente. Pueden darse desequilibrios electrolíticos indicativos de SLT que requieren un tratamiento rápido entre las 6 y las 8 horas posteriores a la primera dosis de venetoclax y en cada aumento de la dosis. Se deben evaluar los factores específicos del paciente para el nivel de riesgo de SLT y debe proporcionarse hidratación y anti-hiperuricémicos como profilaxis a los pacientes antes de la primera dosis de venetoclax para reducir el riesgo de SLT.

El riesgo de SLT es un riesgo constante que depende de múltiples factores, incluyendo comorbilidades, en concreto función renal disminuida (aclaramiento de creatinina [ACr] <80 ml/min), y la masa tumoral. La esplenomegalia puede contribuir al riesgo general de SLT. A medida que disminuye la masa tumoral con el tratamiento con venetoclax, puede disminuir el riesgo (ver sección 4.4).

Antes de iniciar la administración de venetoclax, tiene que evaluar la carga tumoral del paciente incluyendo una valoración radiológica (p. ej., Tomografía computerizada, TC). Se debe realizar un análisis bioquímico de la sangre (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corregir las anomalías preexistentes.

La Tabla 3 describe la profilaxis del SLT y la monitorización recomendada durante el tratamiento con venetoclax, basadas en la determinación de la carga tumoral establecida a partir de los datos de estudios clínicos (ver sección 4.4). Además, todas las comorbilidades de los pacientes deben considerarse para realizar una profilaxis y una monitorización adecuadas en función del riesgo, ya sean ambulatorias o en el hospital.

Tabla 3: Profilaxis del SLT recomendada en función de la carga tumoral de pacientes con LLC

Carga tumoral		Profilaxis		Monitorización con análisis de sangre ^{c,d}
		Hidratación ^a	Anti-hiperuricémicos ^b	Entorno y frecuencia de las evaluaciones
Baja	Todos los GL <5 cm Y RAL <25 x 10 ⁹ /L	Oral (1,5-2 L)	Alopurinol	Ambulatoria <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para incrementos de dosis posteriores: Antes de la dosis
Media	Cualquier GL de 5 cm a <10 cm O RAL ≥25 x 10 ⁹ /L	Oral (1,5-2 L) y considerar intravenosa adicional	Alopurinol	Ambulatoria <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para incrementos de dosis posteriores: Antes de la dosis Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: Considerar la hospitalización de pacientes con ACr <80 ml/min; más información sobre monitorización en el hospital a continuación

Alta	Cualquier GL de ≥ 10 cm O RAL $\geq 25 \times 10^9/L$ Y cualquier GL de ≥ 5 cm	Oral (1,5-2 L) e intravenosa (150-200 ml/h, según se tolere)	Alopurinol; considerar rasburicasa si el nivel inicial de ácido úrico es elevado	En el hospital <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 4, 8, 12 y 24 horas Ambulatoria <ul style="list-style-type: none"> Para incrementos de dosis posteriores: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas
RAL = recuento absoluto de linfocitos; ACr = aclaramiento de creatinina; GL = ganglio linfático. ^a Instruir a los pacientes para beber agua a diario empezando 2 días antes y durante toda la fase de ajuste de la dosis, específicamente antes de los días de inicio de la administración y durante estos, así como en cada incremento posterior de la dosis. Administre hidratación intravenosa a los pacientes que no toleren la hidratación oral. ^b Inicie el tratamiento con alopurinol o inhibidor de la xantina oxidasa de 2 a 3 días antes del inicio de venetoclax. ^c Evalúe los análisis de sangre (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina); revíselos en tiempo real. ^d En incrementos posteriores de la dosis, supervise los análisis de sangre a las 6-8 horas y a las 24 horas para los pacientes que sigan teniendo riesgo de SLT.				

Modificaciones de la dosis en caso de síndrome de lisis tumoral y otras toxicidades

Leucemia linfocítica crónica

Puede requerirse interrupción de la dosis y/o reducción de la dosis debida a toxicidades. Ver Tabla 4 y Tabla 5 para consultar las modificaciones de dosis recomendadas para toxicidades relacionadas con venetoclax.

Tabla 4: Modificaciones de dosis de venetoclax recomendadas para toxicidades^a en LLC

Evento	Aparición	Acción
Síndrome de lisis tumoral		
Cambios en la bioquímica sanguínea o síntomas que sugieran SLT	Cualquiera	Suspenda la dosis del día siguiente. Si se resuelve en un plazo de 24 a 48 horas desde la última dosis, reanude el tratamiento a la misma dosis.
		Si hay cualquier cambio en los análisis bioquímicos de la sangre que tarde más de 48 horas en resolverse, reanude el tratamiento a una dosis menor (ver Tabla 5).
		Para cualquier evento de SLT clínico ^b , reanude el tratamiento a una dosis menor tras su resolución (ver Tabla 5).
Toxicidades no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o grado 4	1. ^a aparición	Interrumpir venetoclax. Una vez la toxicidad se haya resuelto hasta grado 1 o hasta el valor inicial, se puede reanudar el tratamiento con venetoclax a la misma dosis. No se requiere modificación de la dosis.

	2. ^a y posteriores	Interrumpir venetoclax. Siga las directrices de reducción de dosis de la Tabla 5 al reanudar el tratamiento con venetoclax tras la resolución. Se puede hacer una reducción mayor de la dosis, a criterio del médico.
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia de grado 3 con infección o fiebre o toxicidades hematológicas de grado 4 (excepto linfopenia)	1. ^a aparición	Interrumpa venetoclax. Para reducir el riesgo de infección asociado a la neutropenia, puede administrarse factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con venetoclax, si está clínicamente indicado. Una vez la toxicidad se haya resuelto hasta grado 1 o hasta el valor inicial, se puede reanudar el tratamiento con venetoclax a la misma dosis.
	2. ^a y posteriores	Interrumpir venetoclax. Considerar utilizar G-CSF según esté clínicamente indicado. Siga las directrices de reducción de dosis de la Tabla 5 al reanudar el tratamiento con venetoclax tras la resolución. Se puede hacer una reducción mayor de la dosis, a criterio del médico.
<p>Considere interrumpir el tratamiento con venetoclax en pacientes que necesiten reducciones de la dosis a menos de 100 mg durante más de 2 semanas.</p> <p>^aLas reacciones adversas se clasificaron utilizando los CTCAE (criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos), versión 4.0 del NCI.</p> <p>^bEl SLT clínico se definió como SLT analítico con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o convulsiones y/o muerte súbita (ver sección 4.8).</p>		

Tabla 5: Modificación de la dosis en caso de SLT y otras toxicidades para pacientes con LLC

Dosis en el momento de la interrupción (mg)	Reinicio de la dosis (mg^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Se debe continuar con la dosis modificada durante 1 semana antes de aumentarla.	

En los pacientes que habían tenido una interrupción de la dosis de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas de ajuste de la dosis o de más de 2 semanas tras haber completado la fase de ajuste de dosis, se debe volver a evaluar el riesgo de SLT para determinar si es necesario reiniciar a una dosis menor (p. ej., todos o algunos de los niveles de ajuste de la dosis; ver la Tabla 5).

Leucemia mieloide aguda

El ajuste de dosis diario de venetoclax es de 3 días con azacitidina o decitabina (ver Tabla 2).

Se deben seguir las medidas profilácticas listadas a continuación:

Todos los pacientes deben tener un recuento de leucocitos $<25 \times 10^9/l$ antes de iniciar la administración de venetoclax y puede ser necesaria una citorreducción previa antes del tratamiento.

Todos los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y recibir agentes antihiperuricémicos antes del inicio de la primera dosis de venetoclax y durante la fase de ajuste de dosis.

Se debe realizar un análisis bioquímico de la sangre (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corregir las anomalías previamente existentes antes de iniciar el tratamiento con venetoclax.

Se debe monitorizar mediante análisis bioquímicos de la sangre la posibilidad de SLT antes de la dosis, de 6 a 8 horas después de cada nueva dosis durante el ajuste de dosis y 24 horas después de alcanzar la dosis final.

En el caso de pacientes con factores de riesgo para el SLT (p. ej., blastos circulantes, carga elevada de afectación de la leucemia en médula ósea, niveles elevados de lactato deshidrogenasa [LDH] antes del tratamiento o función renal disminuida) se deben considerar medidas adicionales, incluyendo una mayor monitorización de pruebas analíticas y reducción de la dosis inicial de venetoclax.

Se debe monitorizar los hemogramas con frecuencia hasta la resolución de las citopenias. La modificación y las suspensiones de la dosis en caso de citopenias dependen del estado de remisión. Las modificaciones de dosis de venetoclax en caso de reacciones adversas se facilitan en la Tabla 6.

Tabla 6: Modificaciones de la dosis recomendadas en caso de reacciones adversas en la LMA

Reacción adversa	Aparición	Modificación de la dosis
Reacciones adversas hematológicas		
Neutropenia de grado 4 (RAN <500 /microlitro) con o sin fiebre o infección; o trombocitopenia de grado 4 (recuento de plaquetas $<25 \times 10^3$ /microlitro)	Aparición antes de alcanzar la remisión ^a	En la mayoría de los casos, no suspender la administración de venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina 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 venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina y monitorizar los hemogramas. 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 venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina o decitabina.
	Apariciones en ciclos posteriores tras alcanzar la remisión y con una duración de 7 días o más	Retrasar el ciclo siguiente de venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina y monitorizar los hemogramas. Administrar G-CSF si está clínicamente indicado para la neutropenia. Tras la resolución a grado 1 o 2, reanudar la administración de venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina o decitabina, y reducir la duración de la administración de venetoclax en 7 días

Reacción adversa	Aparición	Modificación de la dosis
		durante cada uno de los ciclos posteriores, por ejemplo, 21 días en lugar de 28 días. Consultar la ficha técnica de azacitidina para obtener información adicional.
Reacciones adversas no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	Cualquier aparición	Suspender la administración de venetoclax si no se resolvió con tratamiento de soporte. Tras la resolución a grado 1 o al nivel inicial, reanudar la administración de venetoclax a la misma dosis.
^a Considerar la evaluación de la médula ósea.		

Modificaciones de la dosis para el uso con inhibidores del CYP3A

El uso concomitante de venetoclax con inhibidores moderados o potentes del CYP3A incrementa la exposición a venetoclax (es decir, $C_{\text{máx}}$ y el AUC) y podría aumentar el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis y por otros efectos tóxicos (ver sección 4.5).

En pacientes con LLC, el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes del CYP3A al inicio y durante la fase de ajuste de dosis está contraindicado (ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

En todos los pacientes, si debe utilizarse un inhibidor del CYP3A, seguir las recomendaciones para el manejo de las interacciones farmacológicas que se resumen en la Tabla 7. La tabla 3 describe la contraindicación o la modificación de la dosis de venetoclax basada en el uso concomitante con un inhibidor moderado o potente del CYP3A. Se debe monitorizar más estrechamente a los pacientes para detectar signos de efectos tóxicos y se puede necesitar un nuevo ajuste de la dosis. La dosis de venetoclax utilizada antes de iniciar la administración de un inhibidor del CYP3A se debe reanudar de 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor (ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

Tabla 7: Manejo de las interacciones potenciales de venetoclax con los inhibidores del CYP3A

Inhibidor	Fase	LLC	LMA
Inhibidor potente del CYP3A	Inicio y fase de ajuste de dosis	Contraindicado	Día 1 – 10 mg Día 2 – 20 mg Día 3 – 50 mg Día 4 – 100 mg o menos
	Dosis diaria fija (Tras la fase de ajuste de la dosis)	Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos (o en un 75% como mínimo si ya se modificó por otros motivos)	
Inhibidor moderado del CYP3A^a	Todas	Reducir la dosis de venetoclax en un 50% como mínimo	
^a En pacientes con LLC, evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores moderados del CYP3A al inicio y durante la fase de ajuste de dosis. Considerar la posibilidad de administrar medicamentos alternativos o reducir la dosis de venetoclax como se describe en esta tabla.			

Dosis omitidas

Si un paciente olvida tomar una dosis de venetoclax en las 8 horas posteriores a la hora habitual de la toma, debe tomar la dosis olvidada ese mismo día lo antes posible. Si un paciente olvida tomar una dosis pero han transcurrido más de 8 horas con respecto a la hora habitual de la toma, no debe tomar la dosis olvidada, sino continuar con la pauta posológica habitual al día siguiente.

Si un paciente vomita después de la administración de la dosis, no debe tomar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual al día siguiente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años) (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

Es posible que los pacientes con insuficiencia renal (ACr < 80 ml/min) necesiten profilaxis y seguimiento más intensivos, a fin de reducir el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis (ver arriba “Prevención del síndrome de lisis tumoral (SLT)”). Venetoclax se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (ACr ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min) solo si el beneficio es mayor que el riesgo; debido al mayor riesgo de SLT, se debe controlar estrechamente a los pacientes a fin de detectar signos de efectos tóxicos (ver sección 4.4).

No es necesario realizar un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ACr ≥ 15 ml/min y < 90 ml/min) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se debe controlar más estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática moderada para detectar signos de efectos tóxicos al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis (ver sección 4.8).

Se recomienda una reducción de al menos un 50% de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). Se debe controlar más estrechamente a estos pacientes para detectar signos de toxicidad (ver sección 4.8).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de venetoclax en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película de Venclyxto son para uso por vía oral. Los pacientes deben ingerir los comprimidos enteros con agua, aproximadamente, a la misma hora cada día. Los comprimidos se deben tomar junto con una comida para evitar un riesgo de pérdida de eficacia (ver sección 5.2). Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlos.

Durante la fase de ajuste de la dosis, venetoclax se debe tomar por la mañana para facilitar la vigilancia mediante analíticas del laboratorio.

Los productos que contengan pomelo, las naranjas amargas y la carambola (fruta estrella) se deben evitar durante el tratamiento con venetoclax (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

En pacientes con LLC, uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.5).

En todos los pacientes, uso concomitante con preparados que contengan hierba de San Juan (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Síndrome de lisis tumoral

Se han dado casos de síndrome de lisis tumoral, algunos de ellos mortales y de insuficiencia renal que requiere diálisis en pacientes durante el tratamiento con venetoclax (ver sección 4.8).

Venetoclax puede causar una rápida reducción del tumor y, por tanto, conlleva un riesgo de SLT al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis. Pueden darse desequilibrios electrolíticos indicativos de SLT que requieren un tratamiento rápido, entre las 6 y las 8 horas posteriores a la primera dosis de venetoclax, y en cada aumento de la dosis. Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos de SLT, incluidos eventos mortales, tras una dosis única de 20 mg de venetoclax. Debe seguirse la información descrita en la sección 4.2, que incluye evaluación del riesgo, medidas profilácticas, calendario de ajuste y modificación de dosis, monitorización mediante análisis, y las interacciones con fármacos, para prevenir y reducir el riesgo de SLT.

El riesgo de SLT es un riesgo constante que depende de múltiples factores, incluyendo comorbilidades (en particular, función renal reducida), masa tumoral, y esplenomegalia en LLC.

Se debe evaluar el riesgo de todos los pacientes, que deben recibir la profilaxis adecuada frente al SLT, como hidratación y antihiperuricémicos. Se deben examinar los resultados del análisis bioquímico de la sangre y corregir las anomalías de inmediato. A medida que aumente el riesgo general, se deben aplicar medidas más intensivas (hidratación por vía intravenosa, supervisión frecuente, hospitalización). La dosis debe interrumpirse si es necesario; cuando reanude venetoclax, siga las indicaciones de modificación de dosis (ver Tabla 4 y Tabla 5). Se deben seguir las instrucciones para la “Prevención del síndrome de lisis tumoral (SLT)” (ver sección 4.2).

El uso concomitante de este medicamento con inhibidores moderados o potentes del CYP3A incrementa la exposición a venetoclax y podría aumentar el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.3). Los inhibidores de la gp-P o BCRP también podrían aumentar la exposición a venetoclax (ver sección 4.5).

Neutropenia e infecciones

En pacientes con LLC, se han notificado casos de neutropenia de grado 3 o 4 en pacientes tratados con venetoclax en estudios en combinación con rituximab u obinutuzumab y en estudios en monoterapia (ver sección 4.8).

En pacientes con LMA, la neutropenia de grado 3 o 4 es frecuente antes de iniciar el tratamiento. El recuento de neutrófilos puede empeorar con venetoclax en combinación con un agente hipometilante. La neutropenia puede reaparecer con los ciclos posteriores de tratamiento.

Se deben supervisar los hemogramas completos durante todo el período de tratamiento. Se recomienda reducir o interrumpir la dosis en pacientes con neutropenia grave (ver sección 4.2).

Se han notificado infecciones graves incluyendo sepsis con desenlace mortal (ver sección 4.8). Se requiere la monitorización de cualquier signo y síntoma de infección. La sospecha de infecciones requiere recibir tratamiento de forma inmediata, incluyendo antimicrobianos, la suspensión o reducción de la dosis y el uso de factores de crecimiento (p. ej., G-CSF) según sea apropiado (ver sección 4.2).

Inmunización

No se han estudiado la seguridad y eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con venetoclax ni después de este. No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento ni después de este, hasta la recuperación de los linfocitos B.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición a venetoclax y, por tanto, dar lugar a un riesgo de falta de eficacia. Se debe evitar el uso concomitante con un inductor potente o moderado del CYP3A4 (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil tienen que emplear un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento con venetoclax (ver sección 4.6).

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Venetoclax es metabolizado principalmente por el CYP3A.

Compuestos que pueden modificar la concentración plasmática de venetoclax

Inhibidores del CYP3A

En 11 pacientes, la administración concomitante de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A, la gp-P y la BCRP, durante 7 días aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax 2,3 veces y el AUC 6,4 veces. La administración concomitante de ritonavir 50 mg una vez al día, un potente inhibidor CYP3A, y de gp-P, durante 14 días en 6 sujetos sanos aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax 2,4 veces y el AUC 7,9 veces. En comparación con la administración en monoterapia de 400 mg de venetoclax, la administración concomitante de 300 mg de posaconazol, un inhibidor potente del CYP3A y la P-gp, 50 mg y 100 mg de venetoclax durante 7 días en 12 pacientes, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax 1,6 y 1,9 veces, y la AUC aumentó 1,9 y 2,4 veces, respectivamente. Se prevé que la administración concomitante de venetoclax con otros inhibidores potentes del CYP3A4 aumente el AUC por un promedio de 5,8 a 7,8 veces.

En los pacientes que requieran el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de la CYP3A (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) o inhibidores moderados de la CYP3A (p. ej., ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamilo), la dosis de venetoclax se debe administrar según la Tabla 7. Se debe supervisar más estrechamente a los pacientes para detectar signos de reacciones adversas y se puede necesitar un nuevo ajuste de la dosis. La dosis de venetoclax utilizada antes de iniciar la administración de un inhibidor del CYP3A se debe reanudar de 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor (ver sección 4.2).

Los productos que contengan pomelo, las naranjas amargas y la carambola (fruta estrella) deben evitarse durante el tratamiento con venetoclax porque contienen inhibidores del CYP3A.

Inhibidores de la gp-P y BCRP

Venetoclax es un sustrato de la gp-P y la BCRP. En 11 sujetos sanos, la administración concomitante de una sola dosis de 600 mg de rifampicina, un inhibidor de la gp-P, incrementó la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax en un 106% y el AUC en un 78%. Se debe evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de

la gp-P y la BCRP al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis. Si se precisa tratamiento con un inhibidor de la gp-P y la BCRP, se debe supervisar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad (ver sección 4.4).

Inductores del CYP3A

En 10 sujetos sanos, la administración concomitante de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, 600 mg una vez al día durante 13 días redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax en un 42% y el AUC en un 71%. Debe evitarse el uso concomitante de venetoclax con inductores potentes del CYP3A (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina) o moderados (p. ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina). Se debe estudiar la posibilidad de administrar otros tratamientos con menos inducción del CYP3A. Los preparados que contengan hierba de San Juan están contraindicados durante el tratamiento con venetoclax porque la eficacia se puede ver reducida (ver sección 4.3).

Azitromicina

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

Compuestos que disminuyen la cantidad de ácido gástrico

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

Secuestradores de ácidos biliares

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

Compuestos cuya concentración plasmática se puede ver afectada por venetoclax

Warfarina

En un estudio de interacciones farmacológicas en tres sujetos sanos, la administración de una sola dosis de 400 mg de venetoclax con 5 mg de warfarina resultó en un incremento del 18% al 28% en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de R-warfarina y S-warfarina. Puesto que venetoclax no se administró hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda supervisar estrechamente el índice internacional normalizado (INR) en pacientes que reciben warfarina.

Sustratos de la gp-P, la BCRP y el OATP1B1

Venetoclax es un inhibidor *in vitro* de la gp-P, la BCRP y del OATP1B1. 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 $C_{m\acute{a}x}$ de la digoxina y un aumento del 9% en la AUC de la digoxina. Se debe evitar la administración concomitante de venetoclax con sustratos de la gp-P, la BCRP con un índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina, dabigatrán, everolimus, sirolimus).

Si se tiene que utilizar un sustrato de la gp-P o la BCRP con un índice terapéutico estrecho, se debe administrar con precaución. En el caso de utilizar un sustrato de la gp-P o la BCRP administrado de forma oral susceptible de inhibición en el tracto gastrointestinal (p. ej., dabigatrán etexilato), se debe

separar su administración de la de venetoclax lo máximo posible para minimizar una posible interacción.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con Venclyxto y al menos durante los 30 días posteriores al fin del tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy eficaz mientras estén tomando venetoclax y durante los 30 días posteriores al fin del tratamiento. Actualmente se desconoce si venetoclax reduce la efectividad de los anticonceptivos hormonales; por ello, las mujeres que los utilicen deben añadir un método de barrera.

Embarazo

De acuerdo con los estudios de toxicidad embriofetal en animales (ver sección 5.3), venetoclax puede provocar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas.

No hay datos o estos son limitados de estudios controlados relativos al uso de venetoclax en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar venetoclax durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos altamente efectivos.

Lactancia

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

No se puede excluir el riesgo en lactantes.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Venclyxto.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca del efecto de venetoclax sobre la fertilidad en seres humanos. De acuerdo a la toxicidad testicular en perros con exposiciones clínicamente relevantes, es posible que el tratamiento con venetoclax afecte a la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Se puede considerar un asesoramiento sobre almacenamiento de espermatozoides en algunos pacientes varones antes de iniciar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Venclyxto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Algunos pacientes que recibían venetoclax han notificado fatiga y mareo, lo cual debe tenerse en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Leucemia linfocítica crónica

El perfil global de seguridad de Venclyxto se basa en los datos de 758 pacientes con LLC tratados en estudios clínicos con venetoclax en combinación obinutuzumab o rituximab o en monoterapia. En el análisis de seguridad se incluyó a los pacientes de dos estudios fase 3 (CLL14 y MURANO), de dos

estudios fase 2 (M13-982 y M14-032) y de un estudio fase 1 (M12-175). CLL14 era un estudio aleatorizado, controlado en el que 212 pacientes con LLC sin tratamiento previo y con comorbilidades recibieron venetoclax en combinación con obinutuzumab. El estudio MURANO era un estudio aleatorizado y controlado en el que 194 pacientes con LLC tratados previamente recibieron venetoclax en combinación con rituximab. En los estudios fase 2 y fase 1, 352 pacientes con LLC tratados previamente, que incluían 212 pacientes con delección 17p y 146 pacientes a los que no les funcionó el tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de linfocitos B, recibieron tratamiento con venetoclax en monoterapia (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado en los pacientes que recibieron venetoclax en los estudios de los tratamientos combinados con obinutuzumab o rituximab fueron neutropenia, diarrea, e infección del tracto respiratorio superior. En los estudios en monoterapia, las reacciones adversas más frecuentes fueron neutropenia/descenso del recuento de neutrófilos, diarrea, náuseas, anemia, fatiga, e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) en los pacientes que recibieron venetoclax en combinación con obinutuzumab o rituximab fueron neumonía, sepsis, neutropenia febril y SLT. En los estudios en monoterapia las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron neumonía y neutropenia febril.

Leucemia mieloide aguda

El perfil global de seguridad de Venclyxto se basa en los datos de 314 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico tratados en estudios clínicos con venetoclax en combinación con un agente hipometilante (azacitidina o decitabina) (estudio fase 3 aleatorizado VIALE-A y estudio fase 1 no aleatorizado M14-358).

En el estudio VIALE-A, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado en los pacientes que recibieron venetoclax en combinación con azacitidina fueron trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, náuseas, diarrea, vómitos, anemia, fatiga, neumonía, hipopotasemia y pérdida de apetito.

Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) en los pacientes que recibieron venetoclax en combinación con azacitidina fueron neutropenia febril, neumonía, sepsis y hemorragia.

En el estudio M14-358, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado en los pacientes que recibieron venetoclax en combinación con decitabina fueron trombocitopenia, neutropenia febril, náuseas, hemorragia, neumonía, diarrea, fatiga, mareo/síncope, vómitos, neutropenia, hipotensión, hipopotasemia, pérdida de apetito, cefalea, dolor abdominal y anemia. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron neutropenia febril, neumonía, bacteriemia y sepsis.

La tasa de mortalidad a 30 días en el estudio VIALE-A fue del 7,4% (21/283) con venetoclax en combinación con azacitidina y del 6,3% (9/144) en el grupo de placebo con azacitidina.

La tasa de mortalidad a 30 días en el estudio M14-358 con venetoclax en combinación con decitabina fue del 6,5% (2/31).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA según frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como 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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Leucemia linfocítica crónica

Las frecuencias de reacciones adversas notificadas con Venclyxto, en combinación con obinutuzumab o rituximab, o en monoterapia en pacientes con LLC se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Reacciones adversas notificadas en pacientes con LLC tratados con venetoclax

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Todos los grados^a	Grado $\geq 3^a$
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía Infección del tracto respiratorio superior	
	Frecuentes	Sepsis Infección del tracto urinario	Sepsis Neumonía Infección del tracto urinario Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia Anemia Linfocitopenia	Neutropenia Anemia
	Frecuentes	Neutropenia febril	Neutropenia febril Linfocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperpotasemia Hiperfosfatemia Hipocalcemia	
	Frecuentes	Síndrome de lisis tumoral Hiperuricemia	Síndrome de lisis tumoral Hiperpotasemia Hiperfosfatemia Hipocalcemia Hiperuricemia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Vómitos Náuseas Estreñimiento	
	Frecuentes		Diarrea Vómitos Náuseas
	Poco frecuentes		Estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	
	Frecuentes		Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Creatinina en sangre elevada	
	Poco frecuentes		Creatinina en sangre elevada

^aSolo se presenta la máxima frecuencia observada en los estudios (sobre la base de los estudios CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 y M12-175).

Leucemia mieloide aguda

Las frecuencias de reacciones adversas notificadas con Venclxyto en combinación con un agente hipometilante en pacientes con LMA se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Reacciones adversas notificadas en pacientes con LMA tratados con venetoclax

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Todos los grados ^a	Grado $\geq 3^a$
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía ^b Sepsis ^b Infección del tracto urinario	Neumonía ^b Sepsis ^b
	Frecuentes		Infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia ^b Neutropenia febril Anemia ^b Trombocitopenia ^b	Neutropenia ^b Neutropenia febril Anemia ^b Trombocitopenia ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia Pérdida de apetito	Hipopotasemia
	Frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	Pérdida de apetito
	Poco frecuentes		Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo/síncope ^b Cefalea	
	Frecuentes		Mareo/síncope ^b
	Poco frecuentes		Cefalea
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión Hemorragia ^b	Hemorragia ^b
	Frecuentes		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea	
	Frecuentes		Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Diarrea Vómitos Estomatitis Dolor abdominal	
	Frecuentes		Náuseas Diarrea Vómitos
	Poco frecuentes		Estomatitis
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Colecistitis/colelitiasis ^b	Colecistitis/colelitiasis ^b
Trastornos musculoesqueléticos	Muy frecuentes	Artralgia	

y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga Astenia	
	Frecuentes		Fatiga Astenia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Pérdida de peso Bilirrubina en sangre elevada	
	Frecuentes		Pérdida de peso Bilirrubina en sangre elevada
^a Solo se presenta la máxima frecuencia observada en los estudios (sobre la base de los estudios VIALE-A y M14-358).			
^b Incluye varios términos de reacciones adversas.			

Suspensión y reducción de dosis por reacciones adversas

Leucemia linfocítica crónica

Suspensiones de dosis debido a reacciones adversas ocurrieron en el 16% de los pacientes tratados con venetoclax en combinación con obinutuzumab o rituximab en los estudios CLL14 y MURANO, respectivamente. En los estudios con venetoclax en monoterapia, el 11% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Reducciones de dosis debido a reacciones adversas ocurrieron en el 21% de los pacientes tratados con la combinación de venetoclax y obinutuzumab en el estudio CLL14, en el 15% de los pacientes tratados con la combinación de venetoclax y rituximab en el estudio MURANO y en el 14% de los pacientes tratados con venetoclax en los estudios en monoterapia.

Se produjeron interrupciones de la administración debido a reacciones adversas en el 74% de los pacientes tratados con la combinación de venetoclax y obinutuzumab en el estudio CLL14 y en el 71% de los pacientes tratados con la combinación de venetoclax y rituximab en el estudio MURANO; la reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción de la administración de venetoclax fue neutropenia (41% y 43% en los estudios CLL14 y MURANO, respectivamente). En los estudios con venetoclax en monoterapia, se produjeron interrupciones de la administración debido a reacciones adversas en el 40% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción de la administración de venetoclax fue neutropenia (5%).

Leucemia mieloide aguda

En el estudio VIALE-A se produjeron interrupciones de venetoclax debido a reacciones adversas en el 24% de los pacientes tratados con la combinación de venetoclax y azacitidina. Se redujo la dosis de venetoclax debido a reacciones adversas en el 2% de los pacientes. Se suspendió la dosis de venetoclax debido a reacciones adversas en el 72% de los pacientes. Entre los pacientes que lograron la eliminación de la leucemia en médula ósea, el 53% suspendió la dosis debido a un RAN <500/microlitro. Las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la suspensión de la dosis (>10%) de venetoclax fueron neutropenia febril, neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

En el estudio M14-358 se interrumpió la administración de venetoclax debido a reacciones adversas en el 26% de los pacientes tratados con la combinación de venetoclax y decitabina. Se redujo la dosis debido a reacciones adversas en el 6% de los pacientes. Se suspendió la dosis debido a reacciones adversas en el 65% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la suspensión de la dosis ($\geq 5\%$) de venetoclax fueron neutropenia febril, neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido, neumonía, recuento de plaquetas disminuido y recuento de leucocitos disminuido.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral es un riesgo identificado importante al iniciar venetoclax.

Leucemia linfocítica crónica

En los estudios iniciales de fase 1 para la determinación de la dosis, con una fase de ajuste de dosis más corta (de 2 a 3 semanas) y una dosis inicial mayor, la incidencia de SLT fue del 13% (10/77; 5 SLT analíticos; 5 SLT clínicos), con 2 acontecimientos adversos mortales y 3 acontecimientos de insuficiencia renal aguda, 1 de ellos con necesidad de diálisis.

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión de la pauta posológica y la modificación de la profilaxis y las medidas de supervisión. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes con algún ganglio linfático medible ≥ 10 cm o con RAL $\geq 25 \times 10^9/l$ y algún ganglio linfático medible ≥ 5 cm fueron hospitalizados para permitir una hidratación y supervisión más intensivas, durante el primer día de la administración de 20 mg y 50 mg durante la fase de ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

En 168 pacientes con LLC que comenzaron con una dosis diaria de 20 mg y fueron aumentándola a lo largo de 5 semanas hasta una dosis diaria de 400 mg en los estudios M13-982 y M14-032, la tasa de SLT fue del 2 %. Todos los acontecimientos fueron SLT analíticos (anomalías en los análisis clínicos que cumplieron un número ≥ 2 de los siguientes criterios dentro de un plazo de 24 horas: potasio > 6 mmol/l, ácido úrico $> 476 \mu\text{mol/l}$, calcio $< 1,75$ mmol/l o fósforo $> 1,5$ mmol/l; o se notificaron como acontecimientos de SLT) y se produjeron en pacientes que tenían uno o más ganglios linfáticos ≥ 5 cm o RAL $\geq 25 \times 10^9/l$. No se observaron SLT con consecuencias clínicas, como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas, muerte súbita y/o convulsiones en estos pacientes. Todos los pacientes tenían un ACr ≥ 50 ml/min.

En el estudio fase 3 abierto y aleatorizado (MURANO), la incidencia de SLT fue del 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de la inclusión de 77/389 pacientes en el estudio, el protocolo se modificó para incorporar las medidas actuales de profilaxis y control del SLT descritas en “Posología” (ver sección 4.2). Todos los casos de SLT ocurrieron durante la fase de ajuste de dosis de venetoclax y se resolvieron en un plazo de dos días. Los seis pacientes completaron el ajuste de dosis y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de venetoclax. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron el calendario actual de ajuste de dosis de 5 semanas y las medidas para la profilaxis y control del SLT (ver sección 4.2). La tasa de anormalidades de grado ≥ 3 en pruebas de laboratorio relacionadas con el SLT fueron hiperpotasemia 1%, hiperfosfatemia 1% e hiperuricemia 1%.

En el estudio fase 3 abierto, aleatorizado (CLL14), la incidencia de SLT fue del 1,4% (3/212) en los pacientes tratados con venetoclax + obinutuzumab. Los tres eventos de SLT se resolvieron y no conllevaron la retirada del estudio. La administración de obinutuzumab se retrasó en dos casos en respuesta a los eventos de SLT.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos de SLT, incluidos eventos mortales, tras una sola dosis de 20 mg de venetoclax (ver secciones 4.2 y 4.4).

Leucemia mieloide aguda

En el estudio fase 3 aleatorizado (VIALE-A) con venetoclax en combinación con azacitidina, la incidencia de SLT fue del 1,1% (3/283, 1 SLT clínico). El estudio requería la reducción del recuento de leucocitos a $< 25 \times 10^9/l$ antes de iniciar la administración de venetoclax y un calendario de ajuste de dosis, además de la profilaxis y medidas de supervisión habituales (ver la sección 4.2). Todos los casos de SLT se produjeron durante el ajuste de dosis.

En el estudio M14-358 no se notificó ningún evento de SLT analítico o clínico con venetoclax en combinación con decitabina.

Neutropenia e infecciones

La neutropenia es un riesgo identificado del tratamiento con Venclxyto.

Leucemia linfocítica crónica

En el estudio CLL14 se notificaron casos de neutropenia (todos los grados) en el 58% de los pacientes del grupo con venetoclax + obinutuzumab; se interrumpió la dosis en el 41% de pacientes tratados con venetoclax + obinutuzumab y se suspendió el tratamiento con venetoclax en el 2% de los pacientes debido a la neutropenia. Se notificaron casos de neutropenia de grado 3 en el 25% de los pacientes y neutropenia de grado 4 en el 28% de los pacientes. La mediana de la duración de la neutropenia de grado 3 o 4 fue de 22 días (intervalo: 2a 363 días). Se notificaron casos de neutropenia febril en el 6% de los pacientes, infecciones de grado ≥ 3 en el 19%, e infecciones graves en el 19% de los pacientes. Un 1,9% de los pacientes falleció a causa de una infección durante el tratamiento y un 1,9% de los pacientes, tras la suspensión del tratamiento.

En el estudio MURANO, se notificaron casos de neutropenia (todos los grados) en el 61% de los pacientes del grupo con venetoclax + rituximab. Se interrumpió la dosis en el cuarenta y tres por ciento de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab y se suspendió el tratamiento con venetoclax en el 3% de los pacientes debido a la neutropenia. Se notificaron casos de neutropenia de grado 3 en el 32% de los pacientes y neutropenia de grado 4 en el 26% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia de grado 3 o 4 fue de 8 días (intervalo: 1 a 712 días). Con el tratamiento con venetoclax + rituximab, se notificaron casos de neutropenia febril en el 4% de los pacientes, infecciones de grado ≥ 3 en el 18%, e infecciones graves en el 21% de los pacientes.

Leucemia mieloide aguda

En el estudio VIALE-A se notificó neutropenia de grado ≥ 3 en el 45% de los pacientes. Las siguientes reacciones adversas se notificaron también en el grupo venetoclax + azacitidina frente al grupo placebo + azacitidina, respectivamente: neutropenia febril, 42% frente al 19%; infecciones de grado ≥ 3 , 64% frente al 51% e infecciones graves, 57% frente al 44%.

En el estudio M14-358 se notificó neutropenia en el 35% (todos los grados) y el 35% (grado 3 y 4) de los pacientes del grupo venetoclax + decitabina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico para venetoclax. Los pacientes que sufran una sobredosis deben ser estrechamente controlados y recibir el tratamiento sintomático adecuado. Durante la fase de ajuste de la dosis, se debe interrumpir el tratamiento y supervisar detenidamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de SLT (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, confusión, disnea, convulsiones, latidos cardíacos irregulares, orina oscura o turbia, cansancio inusual, mialgia o artralgia, dolor y distensión abdominales), además de otras reacciones adversas (ver sección 4.2). Teniendo en cuenta el gran volumen de distribución de venetoclax y su alto grado de unión a proteínas, es poco probable que la diálisis resulte en una eliminación significativa de venetoclax.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX52

Mecanismo de acción

Venetoclax es un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2 (B-cell lymphoma). Se ha demostrado que existe una sobreexpresión de BCL-2 en la LLC y la LMA, donde media la supervivencia de las células tumorales y se ha asociado a la resistencia a medicamentos antineoplásicos. Venetoclax se une directamente al sitio de unión del dominio BH3 de BCL-2 y, de este modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3, como BIM, para iniciar la permeabilización de la membrana mitocondrial externa (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), la activación de las caspasas y la muerte celular programada. En estudios preclínicos, se ha mostrado que venetoclax tiene actividad citotóxica en las células tumorales con sobreexpresión de BCL-2.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

El efecto de dosis múltiples de hasta 1200 mg de venetoclax una vez al día sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio abierto de un solo grupo en 176 pacientes. Venetoclax no tuvo efectos sobre el intervalo QTc y no hubo una relación entre la exposición a venetoclax y el cambio en el intervalo QTc.

Eficacia clínica y seguridad

Leucemia linfocítica crónica

Venetoclax en combinación con obinutuzumab para el tratamiento de pacientes con LLC que no han sido previamente tratados - Estudio BO25323 (CLL14)

Un estudio fase 3 aleatorizado (1:1), multicéntrico, abierto que evaluó la eficacia y seguridad de venetoclax + obinutuzumab en comparación con obinutuzumab + clorambucilo en pacientes con LLC previamente no tratada y comorbilidades (puntuación total en la escala de valoración acumulativa de enfermedades total [CIRS] >6 o aclaramiento de creatinina [ACr] <70 ml/min). Se evaluó el riesgo de SLT de los pacientes del estudio y recibieron profilaxis por ello antes de la administración de obinutuzumab. Todos los pacientes recibieron obinutuzumab en dosis de 100 mg el Día 1 del Ciclo 1, seguido de 900 mg que podrían haber sido administrados el Día 1 o el Día 2 y, en adelante, 1000 mg en los Días 8 y 15 del Ciclo 1 y en el Día 1 de cada ciclo posterior, durante un total de 6 ciclos. El Día 22 del Ciclo 1, los pacientes del grupo de venetoclax + obinutuzumab empezaron el calendario de ajuste de la dosis de venetoclax durante 5 semanas, continuando hasta el Día 28 del Ciclo 2. Tras finalizar el calendario de ajuste de la dosis, los pacientes siguieron recibiendo 400 mg de venetoclax una vez al día desde el Día 1 del Ciclo 3 hasta el último día del Ciclo 12. Cada ciclo constaba de 28 días. Los pacientes aleatorizados al grupo de obinutuzumab + clorambucilo recibieron 0,5 mg/kg de clorambucilo por vía oral el Día 1 y el Día 15 de los ciclos 1-12. Se realizó un seguimiento de los pacientes para analizar la progresión de la enfermedad y la supervivencia global (SG) tras finalizar la terapia.

Las características demográficas basales y de la enfermedad fueron similares entre los grupos del estudio. La mediana de edad era de 72 años (intervalo: 41-89 años), el 89% eran de raza blanca, el 67% eran varones; el 36% y el 43% respectivamente presentaban un estadio B y C en la clasificación de Binet. La mediana de la puntuación CIRS fue 8,0 (intervalo: 0-28) y el 58% de los pacientes tenía un ACr <70 ml/min. Se detectó una delección 17p en el 8% de los pacientes, mutaciones en TP53 en el

10%, delección 11q en el 19% y genes IgVH no mutados en el 57%. La mediana del tiempo de seguimiento para el análisis principal fue de 28 meses (intervalo: de 0 a 36 meses).

Al inicio, la mediana del recuento de linfocitos fue 55×10^9 células/l en ambos grupos del estudio. El Día 15 del Ciclo 1, la mediana del recuento había descendido a $1,03 \times 10^9$ células/l (intervalo: de 0,2 a $43,4 \times 10^9$ células/l) en el grupo obinutuzumab + clorambucilo y a $1,27 \times 10^9$ células/l (intervalo: de 0,2 a $83,7 \times 10^9$ células/l) en el grupo de venetoclax + obinutuzumab.

La supervivencia libre de progresión (SLP) fue evaluada por los investigadores con las directrices del National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) actualizadas en el International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) (2008).

En el momento del análisis principal (fecha de corte de los datos 17 de agosto de 2018), el 14 % (30/216) de los pacientes en el grupo venetoclax + obinutuzumab presentó un evento de SLP de progresión de la enfermedad o muerte en comparación con el 36 % (77/216) en el grupo obinutuzumab + clorambucilo, según la evaluación de los investigadores (hazard ratio [HR]: 0,35 [intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, prueba estratificada de rango logarítmico). La mediana de la SLP no se alcanzó en ningún grupo del estudio.

La supervivencia libre de progresión también fue evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) y fue consistente con la SLP evaluada por el investigador.

La tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador fue del 85 % (IC del 95 %: 79,2; 89,2) y del 71 % (IC del 95 %: 64,8; 77,2) en los grupos venetoclax + obinutuzumab y obinutuzumab + clorambucilo, respectivamente ($p = 0,0007$, prueba de Cochran-Mantel-Haenszel). La tasa de remisión completa evaluada por el investigador + remisión completa con recuperación medular incompleta (RC + RCi) fue del 50 % y 23 % en los grupos venetoclax + obinutuzumab y obinutuzumab + clorambucilo, respectivamente ($p < 0,0001$, prueba de Cochran-Mantel-Haenszel).

La enfermedad mínima residual (EMR) al final del tratamiento fue evaluada usando la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con oligonucleótidos alelo-específicos (ASO-PCR). La EMR indetectable se definió como menos de una célula de LLC por 10^4 leucocitos. La tasa de EMR indetectable en sangre periférica fue del 76 % (IC del 95 %: 69,2; 81,1) en el grupo venetoclax + obinutuzumab en comparación con el 35 % (IC del 95 %: 28,8; 42,0) en el grupo obinutuzumab + clorambucilo ($p < 0,0001$). Según el protocolo, la EMR en la médula ósea solo debía evaluarse en los pacientes que presentaran respuesta (RC/RCi y remisión parcial [RP]). La tasa de EMR indetectable en la médula ósea fue del 57 % (IC del 95 %: 50,1; 63,6) en el grupo venetoclax + obinutuzumab y del 17 % (IC del 95 %: 12,4; 22,8) en el grupo obinutuzumab + clorambucilo ($p < 0,0001$).

Seguimiento de 65 meses

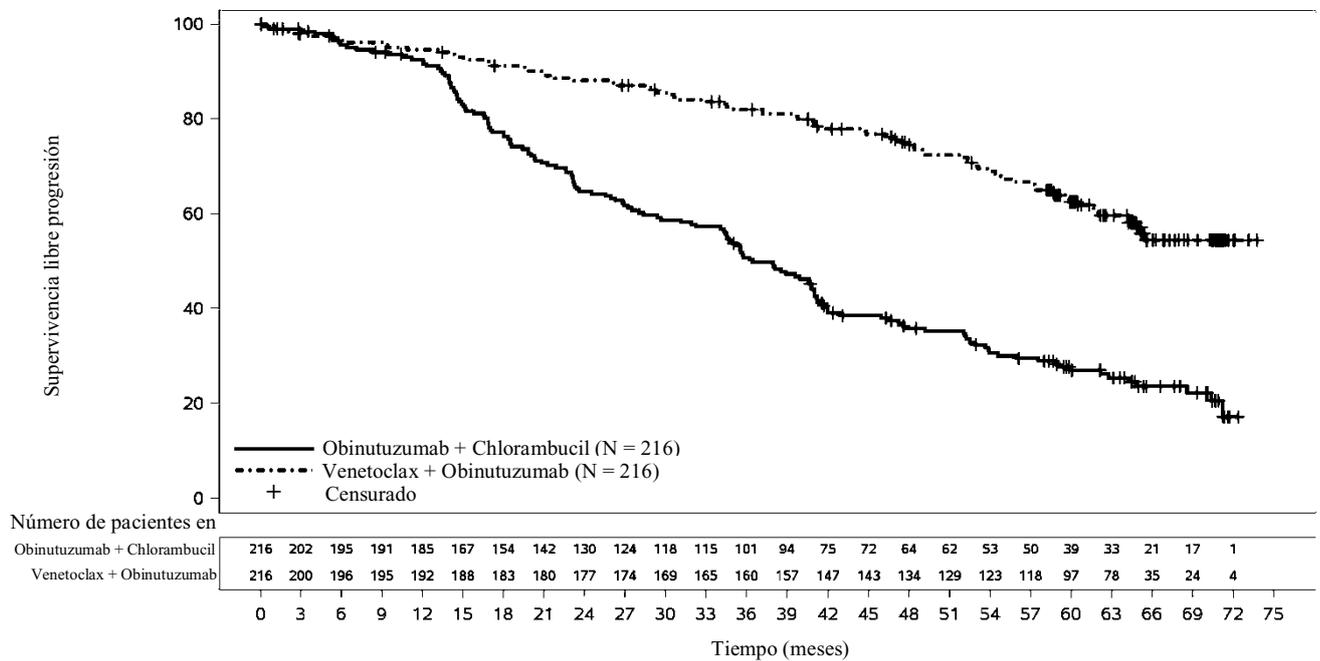
La eficacia se evaluó tras una mediana de seguimiento de 65 meses (fecha de corte de los datos 8 de noviembre de 2021). Los resultados de eficacia con un seguimiento de 65 meses de CLL14 se presentan en la Tabla 10. La curva de Kaplan-Meier de la SLP evaluada por el investigador se muestra en la Figura 1.

Tabla 10: Resultados de eficacia evaluados por el investigador en CLL14 (seguimiento de 65 meses)

Variable	Venetoclax + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + clorambucilo N = 216
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%)	80 (37)	150 (69)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NA (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Hazard ratio, estratificado (IC del 95 %)	0,35 (0,26; 0,46)	
Supervivencia global		
Número de eventos (%)	40 (19)	57 (26)

Hazard ratio, estratificado (IC del 95 %)	0,72 (0,48; 1,09)
IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; NA = no alcanzado	

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (población por intención de tratar) en CLL14 con un seguimiento de 65 meses



El beneficio en la SLP con el tratamiento con venetoclax + obinutuzumab en comparación con obinutuzumab + clorambucilo se observó en todos los subgrupos de pacientes evaluados, incluidos los pacientes de alto riesgo con delección 17p y/o mutación *TP53* y/o *IgVH* no.

Venetoclax en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo - estudio GO28667 (MURANO)

En un estudio fase 3 abierto, aleatorizado (1:1) y multicéntrico se evaluó la eficacia y la seguridad de venetoclax + rituximab frente a bendamustina + rituximab en pacientes con LLC tratados previamente. Los pacientes del grupo con venetoclax + rituximab completaron el calendario de ajuste de dosis de 5 semanas de Venclxyto y, a continuación, recibieron 400 mg una vez al día durante 24 meses 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 del calendario de ajuste de dosis de 5 semanas a una dosis de 375 mg/m² para el Ciclo 1 y de 500 mg/m² para los Ciclos 2-6. Cada ciclo fue de 28 días. Los pacientes aleatorizados al grupo con bendamustina + rituximab recibieron bendamustina a una dosis de 70 mg/m² los días 1 y 2 durante 6 ciclos, y rituximab tal y como se ha descrito anteriormente.

La mediana de edad fue de 65 años (intervalo: 22 a 85); el 74% eran varones, y el 97% de raza blanca. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 6,7 años (intervalo: 0,3 a 29,5). La mediana de líneas previas de tratamiento fue de 1 (intervalo: 1 a 5); e incluyó agentes alquilantes (94%), anticuerpos anti-CD20 (77%), inhibidores de la vía del receptor de linfocitos B (2%) y análogos de purinas (81 %, incluido un 55% fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR). Al inicio del estudio, el 47% de los pacientes tenía uno o más ganglios de tamaño ≥ 5 cm, y el 68% tenía un RAL $\geq 25 \times 10^9/l$. Se detectó una delección 17p en el 27% de los pacientes, mutaciones en *TP53* en el 26%, delección 11q en el 37%, y genes *IgVH* no mutados en el 68%. La mediana del tiempo de seguimiento para el análisis principal fue de 23,8 meses (intervalo: 0,0 a 37,4 meses).

La supervivencia libre de progresión fue evaluada por los investigadores mediante las directrices NCI-WG actualizadas por el IWCLL (2008).

En el momento del análisis principal (fecha de corte de los datos 8 de mayo de 2017), el 16% (32/194) de los pacientes en el grupo venetoclax + rituximab experimentaron un evento de SLP, en comparación con el 58% (114/195) en el grupo bendamustina + rituximab (HR: 0,17 [IC del 95%: 0,11-0,25]; $p < 0,0001$, prueba estratificada de rango logarítmico). Los eventos de SLP incluyeron 21 casos de progresión de la enfermedad y 11 eventos de muerte en el grupo venetoclax + rituximab, y 98 casos de progresión de la enfermedad y 16 eventos de muerte en el grupo bendamustina + rituximab. La mediana de SLP no se alcanzó en el grupo venetoclax + rituximab y fue de 17,0 meses (IC del 95%: 15,5-21,6) en el grupo bendamustina + rituximab.

La SLP estimada a los 12 y a los 24 meses fue del 93% (IC del 95%: 89,1-96,4) y el 85% (IC del 95%: 79,1-90,6) en el grupo venetoclax + rituximab y del 73% (IC del 95%: 65,9-79,1) y del 36% (IC del 95%: 28,5-44,0) en el grupo bendamustina + rituximab, respectivamente.

Los resultados de eficacia obtenidos en el análisis principal también fueron evaluados por un CRI y mostraron una reducción del riesgo de progresión o de muerte estadísticamente significativa del 81%, en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab (HR: 0,19 [IC 95 %: 0,13-0,28]; $p < 0,0001$).

La TRG evaluada por el investigador para pacientes tratados con venetoclax + rituximab fue del 93% (IC del 95%: 88,8-96,4), con una tasa de RC + RCi del 27%, tasa de remisión parcial ganglionar (RPg) del 3% y tasa de RP del 63%. Para pacientes tratados con bendamustina + rituximab, la TRG fue del 68% (IC del 95%: 60,6-74,2), con una tasa de RC + RCi del 8%, tasa de RPg del 6%, y tasa de RP del 53%. La mediana de duración de la respuesta (DdR) no se alcanzó con una mediana de seguimiento aproximada de 23,8 meses. La TRG evaluada por el CRI para los pacientes tratados con venetoclax + rituximab fue del 92% (IC del 95%: 87,6-95,6), con una tasa de RC + RCi del 8%, tasa de RPg del 2%, y tasa de RP del 82%. Para los pacientes tratados con bendamustina + rituximab, la TRG evaluada por el CRI fue del 72% (IC del 95%: 65,5-78,5), con una tasa de RC + RCi del 4%, tasa de RPg del 1%, y tasa de RP del 68%. La discrepancia entre las tasas de RC evaluadas por el CRI y por el investigador se debió a la interpretación de la adenopatía residual en los TAC. Dieciocho pacientes en el grupo venetoclax + rituximab y 3 pacientes en el grupo bendamustina + rituximab tuvieron resultados negativos en la muestra de médula ósea y ganglios linfáticos de tamaño < 2 cm.

La EMR al final del tratamiento combinado se evaluó mediante ASO-PCR y/o citometría de flujo. La EMR indetectable se definió como menos de una célula de LLC por cada 10^4 leucocitos. Las tasas de EMR indetectable en sangre periférica fueron del 62% (IC del 95%: 55,2-69,2) en el grupo venetoclax + rituximab en comparación con el 13% (IC del 95%: 8,9-18,9) en el grupo bendamustina + rituximab. De aquellos con resultados disponibles del análisis de EMR en sangre periférica, el 72% (121/167) en el grupo venetoclax + rituximab y el 20% (26/128) en el grupo bendamustina + rituximab presentaban EMR indetectable. Las tasas de EMR indetectable en la médula ósea fueron del 16% (IC del 95%: 10,7-21,3) en el grupo venetoclax + rituximab y del 1% (IC del 95%: 0,1-3,7) en el grupo bendamustina + rituximab. De aquellos con resultados disponibles del análisis de EMR en médula ósea, el 77% (30/39) en el grupo venetoclax + rituximab y el 7% (2/30) en el grupo bendamustina + rituximab presentaban EMR indetectable.

La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento. Un 8% (15/194) de los pacientes en tratamiento con venetoclax + rituximab y un 14% (27/195) de los pacientes en tratamiento con bendamustina + rituximab fallecieron (hazard ratio: 0,48 [IC del 95%: 0,25-0,90]).

En la fecha de corte de los datos, el 12% (23/194) de los pacientes en el grupo venetoclax + rituximab y el 43% (83/195) de los pacientes en el grupo bendamustina + rituximab habían iniciado un nuevo tratamiento antileucémico o habían fallecido (hazard ratio estratificado: 0,19; [IC del 95%: 0,12-0,31]). La mediana de tiempo hasta el nuevo tratamiento antileucémico o la muerte no se alcanzó en el grupo venetoclax + rituximab y fue de 26,4 meses en el grupo con bendamustina + rituximab.

Seguimiento a los 59 meses

La eficacia se evaluó tras una mediana de seguimiento de 59 meses (fecha de corte de los datos 8 de mayo de 2020). Los resultados de eficacia para el seguimiento de 59 meses en MURANO se presentan en la Tabla 11.

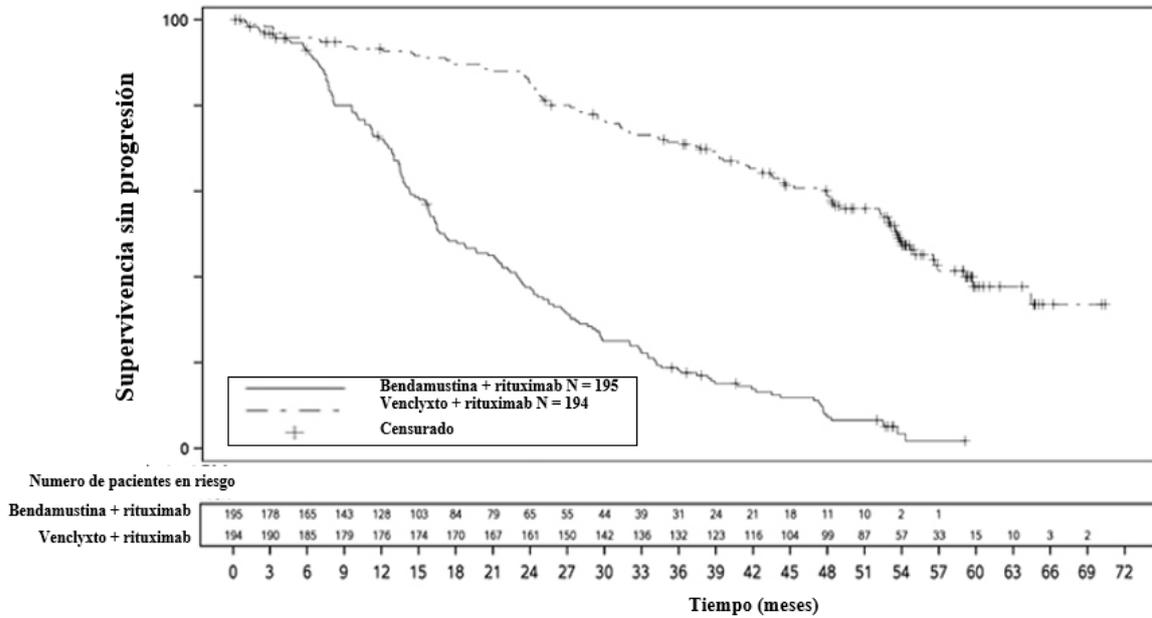
Tabla 11: Resultados de eficacia evaluados por el investigador en MURANO (seguimiento de 59 meses)

Variable	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustina + rituximab N = 195
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Mediana, meses (IC del 95%)	54 (48,4-57,0)	17 (15,5-21,7)
Hazard ratio, estratificado (IC del 95%)	0,19 (0,15-0,26)	
Supervivencia global		
Número de eventos (%)	32 (16)	64 (33)
Hazard ratio (IC del 95%)	0,40 (0,26-0,62)	
Estimada a los 60 meses, % (IC del 95%)	82 (76,4-87,8)	62 (54,8-69,6)
Tiempo hasta el siguiente tratamiento antileucémico		
Número de eventos (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Mediana, meses (IC del 95%)	58 (55,1-NE)	24 (20,7-29,5)
Hazard ratio, estratificado (IC del 95%)	0,26 (0,20-0,35)	
EMR indetectable^c		
Sangre periférica al final del tratamiento, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
SLP estimada a los 3 años desde el final del tratamiento, % (IC del 95%) ^e	61 (47,3-75,2)	NA ^f
SG estimada a los 3 años desde el final del tratamiento, % (IC del 95%) ^e	95 (90,0-100,0)	NA ^f
IC = intervalo de confianza; EMR = enfermedad mínima residual; NE = no evaluable; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; NA = no aplicable.		
^a En el grupo venetoclax + rituximab se produjeron 87 y 14 eventos debido a la progresión de la enfermedad y muerte, en comparación con los 148 y los 19 eventos en el grupo bendamustina + rituximab, respectivamente.		
^b En el grupo venetoclax + rituximab se produjeron 68 y 21 eventos debido a pacientes iniciando un nuevo tratamiento antileucémico y muerte, en comparación con los 123 y los 26 eventos en el grupo bendamustina + rituximab, respectivamente.		
^c La enfermedad mínima residual se evaluó mediante reacción en cadena de la polimerasa de oligonucleótidos alelo-específicos (ASO-PCR) y/o citometría de flujo. El valor de corte de la negatividad se estableció en una célula de LLC por cada 10 ⁴ leucocitos.		
^d En pacientes que completaron el tratamiento con venetoclax sin progresión (130 pacientes).		
^e En pacientes que completaron el tratamiento con venetoclax sin progresión y que presentaron EMR indetectable (83 pacientes).		
^f No equivalente a visita de final del tratamiento en el grupo bendamustina + rituximab.		

En total, 130 pacientes en el grupo venetoclax + rituximab completaron 2 años de tratamiento con venetoclax sin progresión. Para estos pacientes, la SLP estimada a los 3 años postratamiento fue del 51% (IC del 95%: 40,2-61,9).

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

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (población por intención de tratar) en MURANO (fecha de corte de los datos 8 de mayo de 2020) con un seguimiento de 59 meses



Resultados de los análisis de subgrupos

El beneficio observado en SLP de venetoclax + rituximab en comparación con bendamustina + rituximab se observó de forma consistente a través de todos los subgrupos de pacientes evaluados, incluyendo los pacientes de alto riesgo con delección 17p/mutación TP53 y/o IgVH no mutados (Figura 3).

Figura 3: Forest plot de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador en subgrupos del estudio MURANO (fecha de corte de los datos 8 de mayo de 2020) con un seguimiento de 59 meses

Subgrupos	Bendamustina + rituximab (N = 195)		Mediana (meses)	Venetoclax + rituximab (N = 194)		Cociente de riesgos instantáneos	IC 95 % de Wald	Venetoclax + rituximab mejor	Bendamustina + rituximab mejor
	n total	n		n	Mediana (meses)				
Todos los pacientes	389	195	17,0	194	53,6	0,21	(0,16, 0,27)		
Delección cromosoma 17p (central)									
Normal	250	123	21,6	127	55,1	0,19	(0,13, 0,27)		
Anormal	92	46	14,6	46	47,9	0,27	(0,16, 0,45)		
Mutación en p53 y/o delección 17p (central)									
No mutado	201	95	22,9	106	56,6	0,18	(0,12, 0,26)		
Mutado	147	75	14,2	72	45,3	0,26	(0,17, 0,38)		
Grupo de edad 65 (años)									
< 65	186	89	15,4	97	49,0	0,20	(0,14, 0,29)		
≥ 65	203	106	21,7	97	57,0	0,20	(0,14, 0,30)		
Grupo de edad 75 (años)									
< 75	336	171	16,4	165	53,5	0,21	(0,16, 0,28)		
≥ 75	53	24	20,0	29	64,5	0,24	(0,12, 0,51)		
Número de tratamientos previos									
1	228	117	16,4	111	54,0	0,18	(0,13, 0,26)		
> 1	161	78	18,6	83	53,1	0,25	(0,17, 0,38)		
Gran masa tumoral (ganglios linfáticos de diámetro máximo)									
< 5 cm	197	97	16,6	100	53,8	0,21	(0,14, 0,30)		
≥ 5 cm	172	88	15,8	84	48,4	0,19	(0,13, 0,29)		
Estado mutacional de IgVH al inicio									
Mutado	104	51	24,2	53	NE	0,14	(0,07, 0,26)		
No mutado	246	123	15,7	123	52,2	0,19	(0,13, 0,26)		
Resistente frente a recidiva con el tratamiento previo más reciente									
Resistente al tratamiento	59	29	13,6	30	31,9	0,34	(0,17, 0,66)		
Recidiva	330	166	18,6	164	53,8	0,19	(0,14, 0,25)		

El estado relativo a la delección 17p se determinó sobre la base de los resultados del laboratorio central.

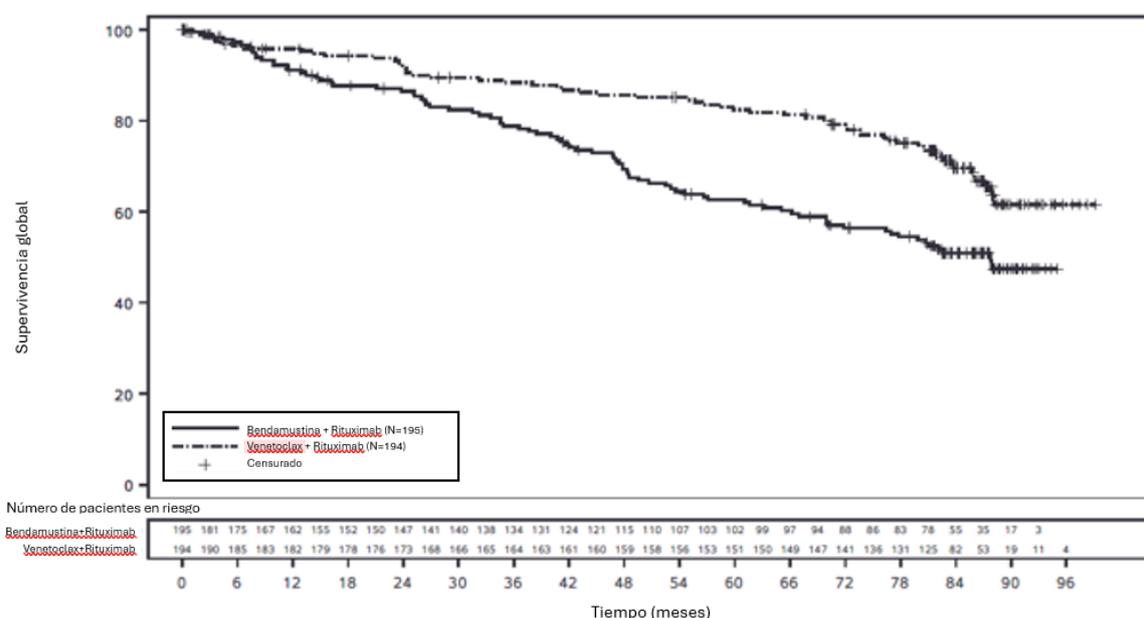
El Hazard ratio no estratificado se muestra en el eje X con escala logarítmica.

NE = no evaluable.

Análisis final de la supervivencia global (86 meses de seguimiento)

En el momento del análisis final de la SG (fecha de corte de los datos 03 de agosto 2022), un total de 144 pacientes aleatorizados habían fallecido; 60/194 pacientes (31%) en el brazo de venetoclax + rituximab y 84/195 pacientes (43%) en el brazo de bendamustina + rituximab. La mediana de SG no se alcanzó en el brazo de venetoclax + rituximab y fue de 88 meses en el brazo de bendamustina + rituximab. El riesgo estimado de muerte disminuyó en un 47% en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab (HR estratificado = 0,53; IC del 95%:0,37-0,74). En el análisis final de SG no se controló el error de tipo I. La curva de Kaplan – Meier de la supervivencia global se muestra en la Figura 4.

Figura 4: Curva de Kaplan – Meier de la supervivencia global (población intención de tratar) en MURANO (fecha de corte 03 de agosto 2022) con un seguimiento de 86 meses.



Venetoclax en monoterapia para el tratamiento de pacientes con LLC portadores de delección 17p o mutación del gen TP53-estudio M13-982

La seguridad y eficacia de venetoclax se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, de un solo grupo (M13-982), en 107 pacientes con LLC y delección 17p tratados previamente. Los pacientes siguieron un esquema de ajuste de dosis de 4 a 5 semanas, comenzando con 20 mg y aumentándola a 50 mg, 100 mg, 200 mg y, finalmente, a 400 mg una vez al día. Los pacientes continuaron recibiendo venetoclax 400 mg una vez al día hasta que se observó progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad fue de 67 años (intervalo: de 37 a 85 años); el 65% eran varones y el 97%, de raza blanca. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 6,8 años (intervalo: de 0,1 a 32 años; N = 106). La mediana del número de tratamientos previos contra la LLC fue de 2 (intervalo: de 1 a 10 tratamientos): el 49,5% con un análogo nucleosídico, el 38% con rituximab y el 94% con un agente alquilante (incluido un 33% con bendamustina). Al inicio del estudio, el 53% de los pacientes tenía uno o más ganglios de tamaño ≥ 5 cm y el 51%, un RAL $\geq 25 \times 10^9/l$. El 37% (34/91) de los pacientes eran resistentes a fludarabina, el 81% (30/37) portaban genes *IgVH* no mutados y el 72% (60/83) tenía mutaciones en *TP53*. La mediana de duración del tratamiento en el momento de la evaluación fue de 12,1 meses (intervalo: de 0 a 22 meses).

La variable primaria de eficacia fue la TRG evaluada por un CRI, mediante las directrices del NCI-WG actualizadas por el IWCLL (2008). Los resultados de la eficacia se muestran en la Tabla 12. Se presentan datos de eficacia en 107 pacientes con fecha de corte de los datos de 30 de abril de 2015. Se incluyeron 51 pacientes adicionales en una cohorte de expansión de seguridad. Se presentan los resultados de eficacia evaluados por los investigadores en 158 pacientes, con una fecha de corte de los

datos posterior, a 10 de junio de 2016. La mediana de tiempo de tratamiento para los 158 pacientes fue de 17 meses (intervalo: de 0 a 34 meses).

Tabla 12: Resultados de eficacia en pacientes con LLC tratada previamente y con delección 17p (estudio M13-982)

Variable	Evaluación del CRI (N = 107) ^a	Evaluación de los investigadores (N = 158) ^b
Fecha de corte de datos	30 de abril de 2015	10 de junio de 2016
TRG, % (IC 95 %)	79 (70,5 - 86,6)	77 (69,9 - 83,5)
RC + RCi	7	18
RPg, %	3	6
RP, %	69	53
Mediana de DdR, meses (IC 95%)	NA	27,5 (26,5 – NA)
SLP, % (IC 95%) cálculo a 12 meses	72 (61,8 – 79,8)	77 (69,1 – 82,6)
cálculo a 24 meses	ND	52 (43 – 61)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	NA	27,2 (21,9 – NA)
Mediana del TPR, meses (intervalo)	0,8 (0,1 – 8,1)	1,0 (0,5 – 4,4)
^a Un paciente no presentaba la delección 17p. ^b Incluye 51 pacientes adicionales de la cohorte de expansión de seguridad IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación medular incompleta; DR = duración de la respuesta; CRI = comité de revisión independiente; RPg = RP ganglionar; NA = no alcanzada; ND = no disponible; TRG = tasa de respuesta global; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = remisión parcial; TPR = tiempo hasta la primera respuesta.		

La enfermedad mínima residual (EMR) se evaluó mediante citometría de flujo en 93 de 158 pacientes que lograron una RC, RCi o RP con enfermedad residual limitada, con el tratamiento con venetoclax. La ausencia de EMR se definió como un resultado inferior a 0,0001 (<1 célula de LLC por cada 10⁴ leucocitos en la muestra). El veintisiete por ciento % (42/158) de los pacientes no tenían EMR en sangre periférica, incluidos 16 pacientes que tampoco presentaban EMR en la médula ósea.

Venetoclax en monoterapia para el tratamiento de pacientes con LLC que han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de linfocitos B - estudio M14-032

La eficacia y seguridad de venetoclax en pacientes con LLC que habían recibido previamente ibrutinib o idelalisib y para los que dicho tratamiento no había funcionado, se evaluó en un estudio fase II abierto, multicéntrico y no aleatorizado (M14-032). Los pacientes recibieron venetoclax mediante un esquema de ajuste de la dosis recomendado. Los pacientes continuaron recibiendo venetoclax 400 mg una vez al día hasta que se observó progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En la fecha de corte de los datos (26 de julio de 2017), se habían incluido y tratado con venetoclax 127 pacientes. De estos, 91 pacientes habían recibido tratamiento previo con ibrutinib (grupo A) y 36 con idelalisib (grupo B). La mediana de edad fue de 66 años (intervalo: de 28 a 85 años), el 70% eran varones y el 92%, de raza blanca. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 8,3 años (intervalo: de 0,3 a 18,5 años; N = 96). Las alteraciones cromosómicas fueron delección 11q (34%, 43/127), delección 17p (40%, 50/126), mutaciones en TP53 (38%, 26/68) y genes *IgVH* no mutados (78%, 72/92). Al inicio del estudio, el 41% de los pacientes tenían uno o más ganglios de tamaño ≥5 cm y el 31%, un RAL ≥25 x 10⁹/l. La mediana del número de tratamientos oncológicos previos fue de 4 (intervalo: de 1 a 15) en los pacientes tratados con ibrutinib y de 3 (intervalo: de 1 a 11) en los

pacientes tratados con idelalisib. En total, el 65% de los pacientes había recibido anteriormente un análogo nucleosídico, el 86% rituximab, el 39% otros anticuerpos monoclonales y el 72% un alquilante (el 41% bendamustina). En el momento de la evaluación, la mediana de duración del tratamiento con venetoclax era de 14,3 meses (intervalo: de 0,1 a 31,4 meses).

La variable primaria de eficacia fue la TRG según las directrices del NCI-WG actualizadas por el IWCLL. Las evaluaciones de la respuesta se realizaron a las 8 semanas, a las 24 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas.

Tabla 13: Resultados de eficacia evaluados por los investigadores en pacientes con fracaso del tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de linfocitos B (estudio M14-032)

Variable	Grupo A (fracaso de ibrutinib) (N = 91)	Grupo B (fracaso de idelalisib) (N = 36)	Total (N = 127)
TRG, % (IC 95 %)	65 (54,1-74,6)	67 (49,0-81,4)	65 (56,4-73,6)
RC + RCi	10	11	10
RPg, %	3	0	2
RP, %	52	56	53
SLP, % (IC 95%) estimada a los 12 meses estimada a los 24 meses	75 (64,7- 83,2) 51 (36,3-63,9)	80 (63,1- 90,1) 61 (39,6- 77,4)	77 (68,1-83,4) 54 (41,8-64,6)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	25 (19,2- NA)	NA (16,4- NA)	25 (19,6-NA)
SG, % (IC 95%) estimada a los 12 meses	91 (82,8- 95,4)	94,2 (78,6,-98,5)	92 (85,6-95,6)
Mediana del TPR, meses (intervalo)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
TRG según el estado de delección 17p y/o mutación en <i>TP53</i> (IC 95%)			
Si	(n = 28) 61 (45,4-74,9)	(n = 7) 58 (27,7- 84,8)	(n = 35) 60 (46,6-73,0)
No	(n = 31) 69 (53,4-81,8)	(n = 17) 71 (48,9-87,4)	(n = 48) 70 (57,3-80,1)
IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación medular incompleta; RPg = RP ganglionar; NA = no alcanzado; TRG = tasa de respuesta global; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = remisión parcial; TPR = tiempo hasta la primera respuesta.			

Los datos de eficacia fueron evaluados asimismo por un CRI, dando una TRG combinada de 70% (Grupo A: 70%; Grupo B: 69%). Un paciente (del grupo con fracaso a ibrutinib) logró unaRCi. La TRG para pacientes con delección 17p y/o mutación en *TP53* fue de 72% (33/46) (IC 95%: 56,5-84,0) en el Grupo A y de 67% (8/12) (IC 95%: 34,9-90,1) en el Grupo B. Para pacientes sin delección 17p y/o mutación en *TP53*, la TRG fue de 69% (31/45) (IC 95%:53,4-81,8) en el Grupo A y de 71% (17/24) (IC 95%: 48,9-87,4) en el Grupo B.

La mediana de SG y DR no se alcanzó con una mediana de seguimiento de 14,3 meses para el Grupo A y 14,7 meses para el Grupo B.

El veinticinco por ciento (32/127) de los pacientes no presentaba EMR en sangre periférica, incluidos 8 pacientes que también fueron EMR negativo en la médula ósea.

Leucemia mieloide aguda

Venetoclax se estudió en pacientes adultos ≥ 75 años o que tenían comorbilidades que impedían el uso de quimioterapia de inducción intensiva basado en, al menos uno de los siguientes criterios: estado funcional basal según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) de 2-3, comorbilidad cardíaca o pulmonar grave, insuficiencia hepática moderada, aclaramiento de creatinina (ACr) < 45 ml/min u otra comorbilidad.

Venetoclax en combinación con azacitidina para el tratamiento de pacientes con LMA de nuevo diagnóstico - Estudio M15-656 (VIALE-A)

El estudio VIALE-A era un estudio fase 3, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado (2:1) en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de venetoclax en combinación con azacitidina en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico que no eran candidatos a recibir quimioterapia intensiva.

Los pacientes del estudio VIALE-A completaron el calendario de ajuste de dosis de 3 días hasta una dosis final de 400 mg una vez al día durante el primer ciclo de tratamiento de 28 días (ver la sección 4.2) y, después, recibieron venetoclax 400 mg una vez al día por vía oral en los ciclos subsecuentes. Azacitidina a 75 mg/m^2 fue administrada por vía intravenosa o subcutánea los Días 1-7 de cada ciclo de 28 días comenzando el Día 1 del Ciclo 1. Durante el ajuste de dosis, los pacientes recibieron profilaxis para el SLT y fueron hospitalizados para su seguimiento. Una vez que la evaluación de la médula ósea confirma la remisión, definida como menos del 5% de blastos leucémicos con citopenia de grado 4 tras el Ciclo 1 de tratamiento, se suspendió la administración de venetoclax o placebo durante un máximo de 14 días o hasta obtener un valor de RAN ≥ 500 /microlitro y un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^3$ /microlitro. En el caso de pacientes con enfermedad resistente al final del Ciclo 1, se realizó una evaluación de la médula ósea después del Ciclo 2 o 3 cuando estaba clínicamente indicado. Tras la suspensión, la administración de azacitidina se reanudó el mismo día que venetoclax o placebo (ver la sección 4.2). En el ensayo clínico se implementó la reducción de la dosis de azacitidina para manejar la toxicidad hematológica (ver la ficha técnica de azacitidina). Los pacientes continuaron recibiendo ciclos de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizaron un total de 431 pacientes: 286 al grupo de venetoclax + azacitidina y 145 al grupo de placebo + azacitidina. Las características demográficas basales y de la enfermedad fueron similares entre los grupos de venetoclax + azacitidina y placebo + azacitidina. En general, la mediana de edad fue de 76 años (intervalo: 49 a 91 años), el 76% eran de raza blanca, el 60% eran varones y el estado funcional general según el ECOG al inicio del estudio fue de 0 o 1 en el 55% de los pacientes, 2 en el 40% de los pacientes y 3 en el 5% de los pacientes. El 75% de los pacientes tenían LMA *de novo* y el 25% tenían LMA secundaria. Al inicio del estudio, el 29% de los pacientes tenían un recuento de blastos en médula ósea $< 30\%$, el 22% de los pacientes tenían un recuento de blastos en médula ósea $\geq 30\%$ a $< 50\%$, y el 49% tenían $\geq 50\%$. El 63% y el 37% de los pacientes presentaban un riesgo citogenético intermedio o desfavorable, respectivamente. Se identificaron las siguientes mutaciones: mutaciones en *TP53* en el 21% (52/249), mutación en *IDH1* y/o *IDH2* en el 24% (89/372), 9% (34/372) con *IDH1*; 16% (58/372) con *IDH2*, 16% (51/314) con *FLT3* y 18% (44/249) con *NPM1*.

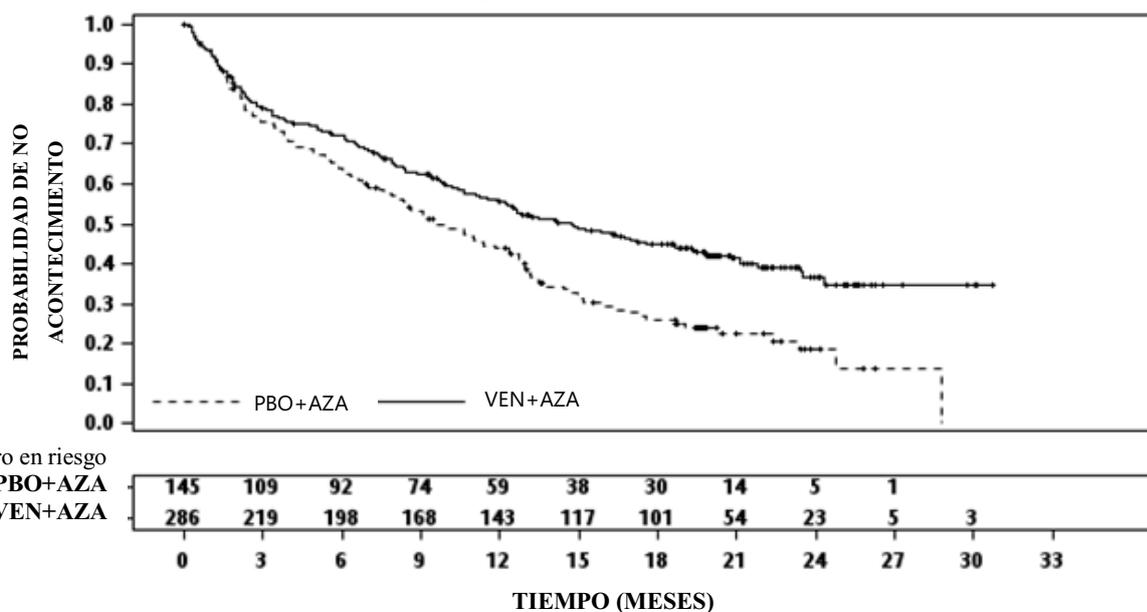
Las variables primarias de eficacia del estudio fueron la supervivencia global (SG), determinada desde la fecha de la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, y la tasa de RC (remisión completa + remisión completa con recuperación incompleta del hemograma [RC + RCi]). La mediana global del tiempo de seguimiento para el análisis fue de 20,5 meses (intervalo: $< 0,1$ a 30,7 meses).

Venetoclax + azacitidina demostró una reducción del 34% en el riesgo de muerte en comparación con placebo + azacitidina ($p < 0,001$). Los resultados se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Resultados de eficacia en el estudio VIALE-A

Variable	Venetoclax + azacitidina	Placebo + azacitidina
Supervivencia global ^a	(N = 286)	(N = 145)
Número de eventos, n (%)	161 (56)	109 (75)
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95 %)	14,7 (11,9-18,7)	9,6 (7,4-12,7)
Hazard ratio ^b (IC del 95 %)	0,66 (0,52-0,85)	
Valor de p ^b	<0,001	
Tasa de RC+RCi ^c	(N = 147)	(N = 79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(IC del 95 %)	(57-73)	(16-36)
Valor de p ^d	<0,001	
<p>IC = intervalo de confianza; RC = (remisión completa) se definió como un recuento absoluto de neutrófilos >1000/microlitro, recuento de plaquetas >100 000/microlitro, independencia transfusional de eritrocitos y médula ósea con blastos <5%. Ausencia de blastos circulantes y blastos con bastones de Auer; ausencia de enfermedad extramedular; RCi = remisión completa con recuperación incompleta del hemograma.</p> <p>^aEstimación de Kaplan-Meier en el segundo análisis provisional (fecha de corte de los datos 4 de enero de 2020).</p> <p>^bLa estimación del hazard ratio (venetoclax + azacitidina frente a placebo + azacitidina) se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por citogenética (riesgo intermedio, riesgo desfavorable) y edad (18 a <75, ≥75) según lo asignado en la aleatorización; valor de p basado en la prueba de rango logarítmico estratificada según los mismos factores.</p> <p>^cLa tasa de RC+RCi se calcula a partir de un análisis provisional programado de los primeros 226 pacientes aleatorizados con 6 meses de seguimiento en el primer análisis provisional (fecha de corte de los datos 1 de octubre de 2018).</p> <p>^dEl valor de p corresponde a la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por edad (18 a <75, ≥75) y riesgo citogenético (riesgo intermedio, riesgo desfavorable) según lo asignado en la aleatorización.</p>		

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



Las principales variables secundarias de eficacia se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15: Variables de eficacia adicionales en VIALE-A

Variable	Venetoclax + azacitidina N = 286	Placebo + azacitidina N = 145
Tasa de RC n (%) (IC del 95%) Valor de p ^a	105 (37) (31-43)	26 (18) (12-25)
Mediana de DdR ^b , meses (IC del 95 %)	17,5 (15,3-NA)	13,3 (8,5-17,6)
Tasa de RC+RCi n (%) (IC del 95%) Mediana de DdR ^b , meses (IC del 95 %)	190 (66) (61-72) 17,5 (13,6-NA)	41 (28) (21-36) 13,4 (5,8-15,5)
Tasa de RC+RCi al inicio del Ciclo 2, n (%) (IC del 95 %) Valor de p ^a	124 (43) (38-49)	11 (8) (4-13)
Tasa de independencia transfusional, plaquetas n (%) (IC del 95 %) Valor de p ^a	196 (69) (63-74)	72 (50) (41-58)
Tasa de independencia transfusional, eritrocitos n (%) (IC del 95 %) Valor de p ^a	171 (60) (54-66)	51 (35) (27-44)

Tasa de RC+RCi y respuesta EMR ^d n (%) (IC del 95 %) Valor de p ^a	67 (23) (19-29)	11 (8) (4-13)
	<0,001	
Supervivencia libre de eventos N.º de eventos, n (%) Mediana de SLE ^e , meses (IC 95%)	191 (67) 9,8 (8,4-11,8)	122 (84) 7,0 (5,6-9,5)
Hazard ratio (IC del 95%) ^c Valor de p ^c	0,63 (0,50-0,80) <0,001	
<p>IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación incompleta del hemograma; DdR = duración de la respuesta; EFS = supervivencia libre de eventos; EMR = enfermedad mínima/medible residual; n = número de respuestas o número de eventos; NA = no alcanzada.</p> <p>La RC (remisión completa) se definió como un recuento absoluto de neutrófilos >1000/microlitro, recuento de plaquetas >100 000/microlitro, independencia transfusional de eritrocitos y médula ósea con <5% de blastos. Ausencia de blastos con bastones de Auer y de blastos circulantes; ausencia de enfermedad extramedular.</p> <p>La independencia transfusional se definió como un periodo de al menos 56 días consecutivos (≥56 días) sin transfusiones después de la primera dosis del fármaco del estudio y durante o antes de la última dosis del fármaco del estudio +30 días, o antes de la recidiva o la progresión de la enfermedad o antes del inicio de terapia después del tratamiento, lo que suceda antes.</p> <p>^aEl valor de p corresponde a la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por edad (18 a <75, ≥75) y riesgo citogenético (riesgo intermedio, riesgo desfavorable) según lo asignado en la aleatorización.</p> <p>^bLa DDR (duración de la respuesta) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de RC para la DDR de RC, desde la primera respuesta de RC o RCi para la DDR de RC+RCi, hasta la primera fecha de recidiva morfológica confirmada, progresión de la enfermedad confirmada o muerte debida a la progresión de la enfermedad, lo que suceda antes. La mediana de la DDdR se calcula a partir de la estimación de Kaplan-Meier.</p> <p>^cLa estimación del hazard ratio (venetoclax + azacitidina frente a placebo + azacitidina) se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por edad (18 a <75, ≥75) y citogenética (riesgo intermedio, riesgo desfavorable) según lo asignado en la aleatorización; valor de p basado en la prueba de rango logarítmico estratificada según los mismos factores.</p> <p>^dLa tasa de RC+RCi y respuesta EMR se define como el porcentaje de pacientes que consiguen una RC o RCi y demostraron una respuesta EMR de <10⁻³ blastos en la médula ósea determinado mediante un ensayo de citometría de flujo multicolor central estandarizado.</p> <p>^eEstimación de Kaplan-Meier.</p>		

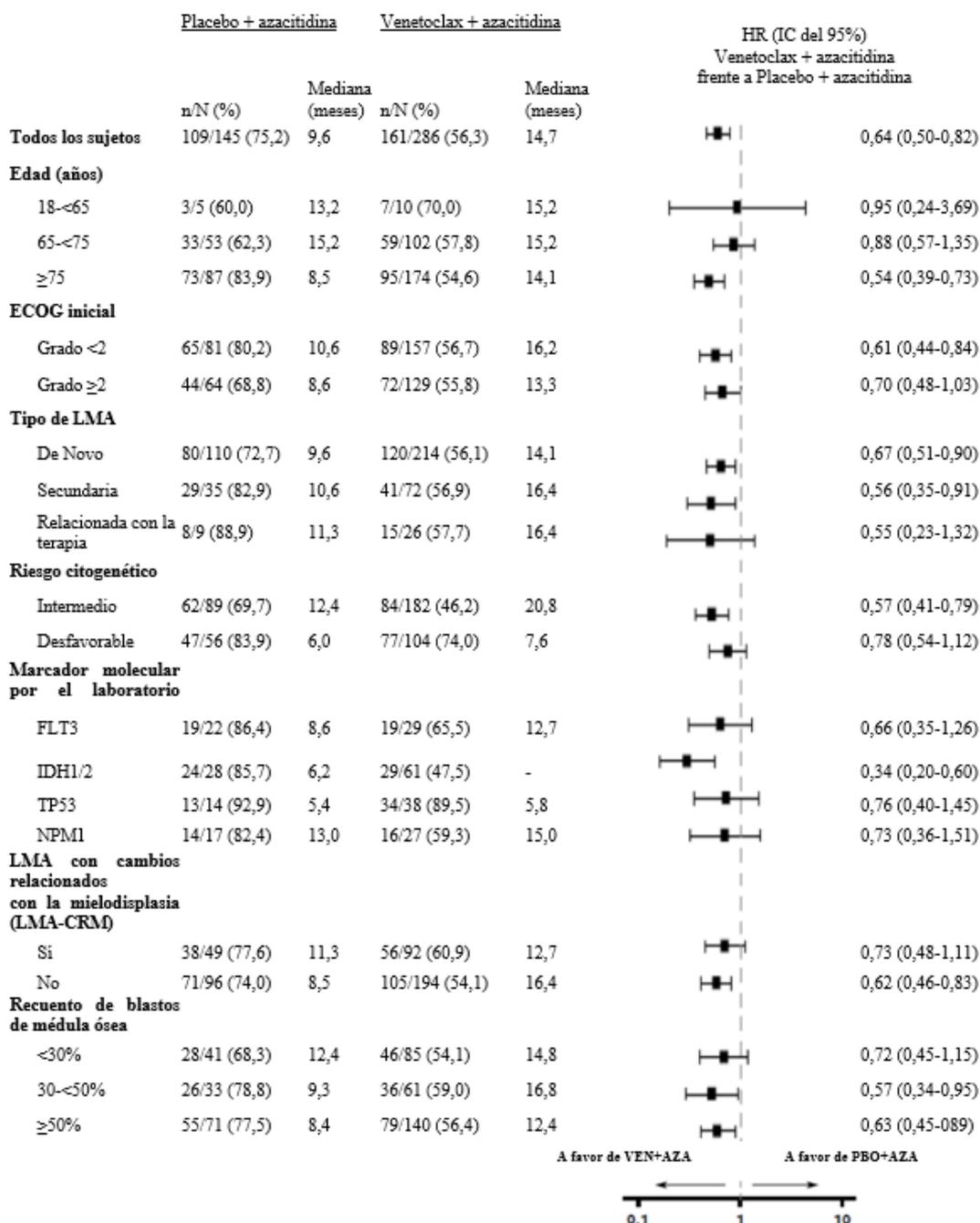
En los pacientes con mutación en *FLT3*, las tasas de RC+RCi fueron del 72% (21/29; [IC del 95%: 53-87]) y del 36% (8/22; [IC del 95%: 17-59]) en los grupos venetoclax + azacitidina y placebo + azacitidina, respectivamente (p=0,021).

En los pacientes con mutaciones en *IDH1/IDH2*, las tasas de RC+RCi fueron del 75% (46/61; [IC del 95%: 63-86]) y del 11% (3/28; [IC del 95%: 2-28]) en los grupos venetoclax + azacitidina y placebo + azacitidina, respectivamente (p <0,001).

De los pacientes que dependían de transfusiones de eritrocitos al inicio del estudio y que fueron tratados con venetoclax + azacitidina, el 49% (71/144) dejaron de depender de transfusiones. De los pacientes que dependían de transfusiones de plaquetas al inicio del estudio y que fueron tratados con venetoclax + azacitidina, el 50% (34/68) dejaron de depender de transfusiones.

La mediana de tiempo hasta la primera respuesta de RC o RCi fue de 1,3 meses (intervalo: 0,6 a 9,9 meses) con tratamiento con venetoclax + azacitidina. La mediana de tiempo hasta la mejor respuesta de RC o RCi fue de 2,3 meses (intervalo: 0,6 a 24,5 meses).

Figura 6: Forest plot de la supervivencia global por subgrupos de VIALE-A



NA = no alcanzada.

Para la variable secundaria preespecificada de SG en el subgrupo con mutación en *IDH1/2*, $p < 0,0001$ (prueba de rango logarítmico no estratificada).

El hazard ratio (HR) no estratificado se muestra en el eje X con escala logarítmica.

Venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina para el tratamiento de pacientes con LMA de nuevo diagnóstico - Estudio M14-358

El estudio M14-358 era un estudio clínico fase 1/2 no aleatorizado de venetoclax en combinación con azacitidina (n = 84) o decitabina (n = 31) en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico que no eran candidatos a recibir quimioterapia intensiva. Los pacientes recibieron venetoclax con ajuste de dosis diaria hasta una dosis final de 400 mg una vez al día. La administración de azacitidina en el estudio M14-358 fue similar a la del estudio aleatorizado VIALE-A. Decitabina se administró a 20 mg/m² por vía intravenosa los Días 1-5 de cada ciclo de 28 días comenzando el Día 1 del Ciclo 1.

La mediana de seguimiento fue de 40,4 meses (intervalo: 0,7 a 42,7 meses) para venetoclax + decitabina.

La mediana de edad de los pacientes tratados con venetoclax + decitabina fue de 72 años (intervalo: 65-86 años), el 87% eran de raza blanca, el 48% eran varones y el 87% tenían una puntuación ECOG de 0 o 1. La tasa de RC+RCi fue del 74% (IC del 95%: 55-88) en combinación con decitabina.

Pacientes de edad avanzada

De los 194 pacientes con LLC previamente tratados que recibieron venetoclax en combinación con rituximab, el 50% tenían 65 años de edad o más.

De los 107 pacientes en los que se evaluó la eficacia en el estudio M13-982, el 57% tenían 65 años de edad o más. De los 127 pacientes en los que se evaluó la eficacia en el estudio M14-032, el 58% tenían 65 años de edad o más.

De los 352 pacientes en los que se evaluó la seguridad en 3 estudios clínicos abiertos en monoterapia, el 57% tenían 65 años de edad o más.

De los 283 pacientes con LMA de nuevo diagnóstico tratados en el estudio clínico VIALE-A (venetoclax + azacitidina), el 96% tenían ≥ 65 años y el 60% tenían ≥ 75 años.

De los 31 pacientes tratados con venetoclax en combinación con decitabina en el estudio clínico M14-358, el 100% tenían ≥ 65 años y el 26% tenían ≥ 75 años.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes más mayores y los más jóvenes en el estudio del tratamiento combinado ni en los estudios en monoterapia.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Venclxyto en todos los grupos de la población pediátrica en la LLC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Venclxyto en uno o más subgrupos de la población pediátrica en la LMA (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras múltiples administraciones orales, la concentración plasmática máxima de venetoclax se alcanzó a las 5-8 horas después de la dosis. El AUC de venetoclax en estado estacionario aumentó proporcionalmente a lo largo del intervalo de dosis de 150-800 mg. Tras una comida baja en grasas, la media (\pm desviación estándar) de la $C_{\text{máx}}$ de venetoclax en estado estacionario fue de $2,1 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ y el AUC_{24} , de $32,8 \pm 16,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a la dosis de 400 mg una vez al día.

Efecto de los alimentos

La administración con una comida baja en grasas aumentó la exposición a venetoclax en aproximadamente 3,4 veces y la administración con una comida rica en grasas aumentó la exposición a venetoclax de 5,1 a 5,3 veces, en comparación con la administración en ayunas. Se recomienda que venetoclax se administre junto con una comida (ver sección 4.2).

Distribución

Venetoclax se encuentra unido en gran medida a proteínas plasmáticas humanas, siendo la fracción libre en plasma $<0,01$ en un intervalo de concentración de 1-30 micromolar ($0,87\text{-}26 \mu\text{g/ml}$). La media del cociente en sangre/plasma fue de 0,57. El valor poblacional estimado del volumen de distribución aparente (V_{dss}/F) de venetoclax estuvo comprendido entre 256-321 L en los pacientes.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* demostraron que venetoclax es metabolizado principalmente por el citocromo P450 CYP3A4. M27 fue identificado como uno de los metabolitos principales en plasma, con una actividad inhibidora de BCL-2 al menos 58 veces inferior a la de venetoclax *in vitro*.

Estudios de interacciones in vitro

Administración concomitante con sustratos del CYP y la UGT

Estudios *in vitro* indicaron que venetoclax no es inductor ni inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4, a concentraciones clínicamente relevantes. Venetoclax es un inhibidor débil del CYP2C8, CYP2C9 y UGT1A1 *in vitro*, pero no está previsto que cause una inhibición clínicamente relevante. Venetoclax no es un inhibidor de UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ni UGT2B7.

Administración concomitante con sustratos/inhibidores de transportadores

Venetoclax es un sustrato de la gp-P y la BCRP, así como un inhibidor de la gp-P y la BCRP y un inhibidor débil del OATP1B1 *in vitro* (ver sección 4.5). No está previsto que venetoclax inhiba el OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ni MATE2K a concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación

El valor poblacional estimado de la semivida de eliminación terminal de venetoclax fue de aproximadamente 26 horas. Venetoclax presenta una acumulación mínima con un cociente de acumulación de 1,30-1,44. Tras una única administración por vía oral de 200 mg de [^{14}C]-venetoclax radiomarcado a sujetos sanos, una cantidad $>99,9\%$ se recuperó en las heces y una cantidad $<0,1\%$ se excretó en la orina en un plazo de 9 días. Venetoclax inalterado supuso el 20,8% de la dosis radiactiva administrada excretada en las heces. La farmacocinética de venetoclax no cambia a lo largo del tiempo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 321 participantes con insuficiencia renal leve ($ACr \geq 60$ y < 90 ml/min), 219 participantes con insuficiencia renal moderada ($ACr \geq 30$ y < 60 ml/min), 5 participantes con insuficiencia renal grave ($ACr \geq 15$ y < 30 ml/min) y 224 participantes con un funcionamiento renal normal ($ACr \geq 90$ ml/min), la exposición a venetoclax en casos de insuficiencia renal leve, moderada o grave es similar a la observada cuando el funcionamiento renal es normal. La farmacocinética de venetoclax no se ha estudiado en pacientes con $ACr < 15$ ml/min ni en pacientes que reciben diálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 74 participantes con insuficiencia hepática leve, 7 participantes con insuficiencia hepática moderada y 442 participantes con un funcionamiento hepático normal, la exposición a venetoclax en casos de insuficiencia hepática leve o moderada es similar a la observada cuando el funcionamiento hepático es normal. La insuficiencia hepática leve se definió como un valor de bilirrubina total normal y de aspartato-aminotransferasa (AST) $>$ límite superior de la normalidad (LSN) o de bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5$ veces el LSN; la insuficiencia hepática moderada, como un valor de bilirrubina total $> 1,5$ a $3,0$ veces el LSN; y la insuficiencia hepática grave, como bilirrubina total $> 3,0$ veces el LSN. La farmacocinética de venetoclax se está estudiando en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En un estudio sobre la insuficiencia hepática, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; $n=6$) o moderada (Child-Pugh B; $n=6$), la insuficiencia hepática fue similar en pacientes con una función hepática normal tras recibir una dosis única de 50 mg de venetoclax. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C; $n=5$), la $C_{m\acute{a}x}$ media fue similar a pacientes con una función hepática normal, pero la media del AUC_{inf} para venetoclax fue 2,7 veces mayor (intervalo: sin cambios hasta 5 veces mayor) que el AUC_{inf} en pacientes con la función hepática normal (ver sección 4.2).

Efectos de la edad, el sexo, el peso y la raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, la edad, el sexo y el peso no afectan al aclaramiento de venetoclax. La exposición es un 67% superior en sujetos asiáticos en comparación con sujetos no asiáticos. La diferencia no se considera clínicamente relevante.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas observadas en estudios en animales con venetoclax fueron reducciones dependientes de la dosis de linfocitos y de la masa eritrocitaria. Ambos efectos fueron reversibles tras la interrupción de la administración de venetoclax; la recuperación de los linfocitos ocurrió 18 semanas después del tratamiento. Tanto los linfocitos B como los linfocitos T se vieron afectados, pero los descensos más significativos se produjeron con los linfocitos B.

Venetoclax también causó necrosis unicelular en diversos tejidos, como la vesícula biliar y el páncreas exocrino, sin signos de alteración de la integridad tisular ni de disfunción orgánica; la magnitud de estos hallazgos fue de mínima a leve.

Después de aproximadamente 3 meses de administración diaria en perros, venetoclax causó una discromía blanca progresiva de la capa de pelo, debido a la pérdida de melanina en el pelo.

Carcinogenicidad/genotoxicidad

Venetoclax y el metabolito humano principal M27 no fueron carcinógenos en un estudio de carcinogenicidad de 6 meses de duración en ratones transgénicos (Tg.rasH2) en dosis por vía oral de

hasta 400 mg/kg/día de venetoclax y un único nivel de dosis de 250 mg/kg/día de M27. Los márgenes de exposición (AUC), relativos a el AUC clínica con 400 mg/día, fueron aproximadamente 2 veces para venetoclax y 5,8 veces para M27.

Venetoclax no fue genotóxico en la prueba de mutagenicidad en bacterias, el análisis de aberraciones cromosómicas *in vitro* ni en el análisis de micronúcleos de ratón *in vivo*. El metabolito M27 no fue genotóxico en la prueba de mutagenicidad en bacterias ni en el análisis de aberraciones cromosómicas.

Toxicidad para la reproducción

No se observaron efectos sobre la fertilidad en los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario inicial en ratones de ambos sexos. La toxicidad testicular (pérdida de células germinales) se observó en los estudios de toxicidad general en perros a exposiciones de 0,5 a 18 veces la exposición en seres humanos, expresada como el AUC, a una dosis de 400 mg. No se ha mostrado la reversibilidad de este hallazgo.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratones, venetoclax se asoció con un aumento de las pérdidas posimplantación y con una disminución del peso corporal fetal tras exposiciones 1,1 veces superior al AUC a una dosis de 400 mg. El metabolito humano principal M27 se asoció con pérdida tras la implantación y reabsorciones en exposiciones de aproximadamente 9 veces superiores al AUC de M27 humano en una dosis de 400 mg de venetoclax. En conejos, venetoclax produjo toxicidad materna, pero no toxicidad fetal, tras exposiciones 0,1 veces superior al AUC a una dosis de 400 mg en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Copovidona (K 28)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)
Estearil fumarato de sodio
Hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341 [ii])

Cubierta pelicular

Óxido de hierro amarillo (E172)
Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Copovidona (K 28)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)
Estearil fumarato de sodio
Hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341 [ii])

Cubierta pelicular

Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Copovidona (K 28)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)
Estearil fumarato de sodio
Hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341 [ii])

Cubierta pelicular

Óxido de hierro amarillo (E172)
Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
2 años.

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
2 años.

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Venclyxto se presentan en blísters de PVC/PE/PCTFE con lámina de aluminio que contienen 1, 2 o 4 comprimidos recubiertos.

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película

Los comprimidos recubiertos con película se presentan en estuches que contienen 10 o 14 comprimidos (en blísters de 2 comprimidos).

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película

Los comprimidos recubiertos con película se presentan en estuches que contienen 5 o 7 comprimidos (en blísters de 1 comprimido).

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película

Los comprimidos recubiertos con película se presentan en estuches que contienen 7 (en blísters de 1 comprimido) o 14 comprimidos (en blísters de 2 comprimidos); o en envase múltiple que contiene 112 comprimidos (4 x 28 comprimidos (en blísters de 4 comprimidos)).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 comprimidos)
EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 comprimidos)
EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 comprimidos)
EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 comprimidos)
EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 comprimidos)
EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 comprimidos)
EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) comprimidos)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/Diciembre/2016

Fecha de la última renovación: 11/Agosto/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quarter 7, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del uso de Venclxyto en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El programa informativo tiene por objeto:

- Informar a los hematólogos sobre el riesgo de SLT, el estricto cumplimiento del calendario de ajuste de dosis y las medidas de minimización del riesgo de SLT con Venclxyto en la Ficha técnica actualizada.

- Informar a los hematólogos para que proporcionen a cada paciente la tarjeta de información para el paciente, que incluye una lista de síntomas del SLT, con el fin de que el paciente tome las medidas pertinentes, por ejemplo, la búsqueda de atención médica inmediata en caso de síntomas, y las conductas que puede adoptar el paciente para prevenir el SLT.

El TAC se asegurará de que, en cada Estado miembro donde se comercialice Venclyxto, todos los profesionales sanitarios que vayan a prescribir, dispensar o utilizar Venclyxto y todos los pacientes/cuidadores que vayan a recibirlo tengan acceso al siguiente material informativo:

- Materiales informativos para los médicos
- Material de información para el paciente

Materiales informativos para los médicos:

- La Ficha técnica o resumen de las características del producto
- La tarjeta del paciente

• **Tarjeta del paciente:**

- Datos de contacto del médico responsable de la prescripción de venetoclax y del paciente
- Instrucciones para los pacientes sobre cómo minimizar el riesgo de SLT
- Lista de síntomas del SLT para que el paciente tome las medidas necesarias, incluida la búsqueda de atención médica inmediata en caso de que se produzcan síntomas
- Instrucciones para que el paciente lleve la tarjeta del paciente en todo momento y la muestre a los profesionales sanitarios que le atiendan (es decir, personal sanitario de urgencias, etc.)
- Información para los profesionales sanitarios que tratan al paciente, para que sepan que el tratamiento con venetoclax está asociado a un riesgo de SLT.

Material de información para el paciente:

- Prospecto

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 5 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

10 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 7 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclyxto 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos
venetoclax

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 5 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

5 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclyxto 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 7 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

7 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 50 mg comprimidos
venetoclax

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 7 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

7 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclyxto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos
venetoclax

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 7 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE – Envase múltiple (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 112 (4 x 28) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERIOR

ESTUCHE

envase múltiple (sin blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película
Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar su dosis comprimidos a la misma hora todos los días junto con una comida y agua.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “Cómo tomar” del prospecto.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No aplicable.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Venclyxto y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Venclyxto
3. Cómo tomar Venclyxto
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Venclyxto
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Venclyxto y para qué se utiliza

Qué es Venclyxto

Venclyxto es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo venetoclax. Pertenece a un grupo de medicamentos denominado “inhibidores de BCL-2”.

Para qué se utiliza Venclyxto

Venclyxto se utiliza para tratar a adultos con:

- leucemia linfocítica crónica (LLC). Es posible que reciba Venclyxto como tratamiento único o en combinación con otros medicamentos.
- leucemia mieloide aguda (LMA). Recibirá Venclyxto en combinación con otros medicamentos.

La LLC es un tipo de cáncer que afecta a un tipo de glóbulos blancos, llamados linfocitos, y a los ganglios linfáticos. En la LLC, los linfocitos se multiplican demasiado deprisa y viven demasiado tiempo, de manera que existe un exceso de estos en la sangre.

La LMA es un tipo de cáncer que afecta a un tipo de glóbulos blancos llamados células mieloides. En la LMA, las células mieloides se multiplican y crecen muy rápidamente en la médula ósea y en la sangre, por lo que hay demasiada cantidad de ellas y una cantidad no suficiente de glóbulos rojos en la sangre.

Cómo funciona Venclyxto

Venclyxto actúa bloqueando una proteína del organismo llamada “BCL-2”. Esta proteína está presente en altas cantidades en algunas células cancerosas y ayuda a las células cancerosas a sobrevivir. El bloqueo de esta proteína facilita la destrucción de las células cancerosas y la reducción de su número. También retrasa el empeoramiento de la enfermedad

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Venclyxto

No tome Venclyxto si:

- es alérgico al principio activo venetoclax o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- tiene LLC y está tomando alguno de los medicamentos que figuran a continuación al empezar el tratamiento y durante el incremento gradual de la dosis (generalmente durante 5 semanas). No debe hacerlo porque pueden producirse efectos graves y potencialmente mortales al tomar Venclyxto con estos medicamentos:
 - itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol para las infecciones por hongos.
 - claritromicina para las infecciones bacterianas.
 - ritonavir para la infección por el VIH.

Una vez que la dosis de Venclyxto se haya aumentado hasta la dosis estándar completa, consulte con su médico si puede comenzar a tomar estos medicamentos otra vez.

- está tomando un medicamento a base de plantas llamado hierba de San Juan, utilizado para la depresión. Si no está seguro, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Venclyxto.

Es importante que informe a su médico, farmacéutico o enfermero acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta con y sin receta médica, las vitaminas y complementos a base de plantas. Es posible que el médico le pida que deje de tomar determinados medicamentos cuando empiece a tomar Venclyxto y durante los primeros días o semanas, durante el aumento de la dosis hasta la dosis estándar completa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Venclyxto si:

- tiene algún problema de riñón, ya que puede aumentar el riesgo de sufrir un efecto adverso llamado síndrome de lisis tumoral.
- tiene problemas de hígado, ya que puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos. Su médico podría tener que reducir su dosis de Venclyxto.
- cree que podría tener una infección o ha tenido una infección de larga duración o recurrente.
- tiene cita para ponerse una vacuna.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, o no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

Síndrome de Lisis Tumoral

Algunas personas pueden presentar una cantidad inusual de ciertas sales del organismo en la sangre (tales como potasio y ácido úrico), a consecuencia de la degradación rápida de las células del cáncer durante el tratamiento. Esta situación puede provocar alteraciones en el funcionamiento de los riñones, un ritmo cardíaco anormal o convulsiones. La afección se denomina síndrome de lisis tumoral (SLT). El riesgo de SLT se da en los primeros días o semanas de tratamiento con Venclyxto, cuando se aumenta la dosis.

Si tiene LLC

Su médico, farmacéutico o enfermero le hará análisis de sangre para detectar la presencia de SLT.

Antes de empezar el tratamiento con Venclyxto, su médico le administrará medicamentos para ayudar a prevenir la acumulación de ácido úrico en el organismo.

Beber mucha agua, al menos 1,5 a 2 litros al día, ayuda a eliminar del cuerpo los productos de desecho de las células del cáncer a través de la orina y puede disminuir el riesgo de sufrir un SLT (ver la sección 3).

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero de inmediato si tiene alguno de los síntomas de SLT que figuran en la sección 4.

Si está en riesgo de SLT, es posible que reciba el tratamiento en el hospital para poder administrarle líquidos intravenosos si fuera necesario, hacerle análisis de sangre con más frecuencia y revisar si hay efectos adversos. Esta precaución se toma para saber si puede seguir tomando este medicamento de manera segura.

Si tiene LMA

Puede recibir el tratamiento en el hospital y su médico o enfermero se asegurarán de que tenga suficiente agua o líquidos, le administrarán medicamentos para prevenir la acumulación de ácido úrico en su organismo y le realizarán análisis de sangre antes de empezar a tomar Venclyxto, mientras van aumentando la dosis y cuando empiece a tomar la dosis completa.

Niños y adolescentes

Venclyxto no se debe usar en niños y adolescentes, ya que no se ha estudiado en estos grupos de edad.

Otros medicamentos y Venclyxto

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que estos pueden aumentar o reducir la cantidad de venetoclax en la sangre:

- medicamentos para las infecciones por hongos - fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol
- antibióticos para las infecciones bacterianas – ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, nafcilina o rifampicina
- medicamentos para prevenir las convulsiones o para tratar la epilepsia - carbamazepina, fenitoína
- medicamentos para la infección por el VIH - efavirenz, etravirina, ritonavir
- medicamentos para tratar la hipertensión arterial o la angina de pecho – diltiazem, verapamilo
- medicamentos para reducir los niveles de colesterol en sangre – colestiramina, colestipol, colesevelam
- un medicamento utilizado para tratar una alteración pulmonar denominada hipertensión arterial pulmonar - bosentán
- un medicamento para tratar un trastorno del sueño (narcolepsia) llamado modafinilo
- un medicamento a base de plantas conocido como hierba de San Juan

Es posible que su médico le cambie la dosis de Venclyxto.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que Venclyxto puede afectar a su funcionamiento:

- medicamentos que previenen coágulos, warfarina, dabigatrán
- un medicamento para tratar problemas cardíacos, llamado digoxina
- un medicamento contra el cáncer denominado everolimus
- un medicamento para prevenir el rechazo de órganos conocido como sirolimus
- medicamentos para disminuir los niveles de colesterol en sangre conocidos como estatinas

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Incluidos los medicamentos obtenidos sin receta, los medicamentos a base de plantas y los complementos. Debe hacerlo porque Venclyxto puede afectar a la forma en que funcionan algunos medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Venclyxto.

Toma de Venclyxto con alimentos y bebidas

No tome productos con pomelo, naranjas de Sevilla (naranjas amargas, frecuentemente usadas en mermeladas) ni carambola (fruta estrella) mientras esté tomando Venclyxto - no debe comerlos, beber su zumo ni tomar complementos que pudieran contenerlos. El motivo es que pueden aumentar la cantidad de venetoclax en la sangre.

Embarazo

- No se quede embarazada mientras esté tomando este medicamento. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.
- Venclyxto no debe utilizarse durante el embarazo. No hay información sobre la seguridad de venetoclax en mujeres embarazadas.

Anticoncepción

- Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento y al menos 30 días después de haber recibido Venclyxto para evitar quedarse embarazadas. Si está utilizando píldoras o dispositivos anticonceptivos hormonales, tiene que utilizar también un método anticonceptivo de barrera (como el preservativo) porque el efecto de los anticonceptivos hormonales, en píldora o dispositivo, puede verse afectado por Venclyxto.
- Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento.

Lactancia

No amamante a su hijo mientras esté tomando este medicamento. Se desconoce si el principio activo de Venclyxto pasa a la leche materna.

Fertilidad

Sobre la base de los resultados obtenidos en estudios en animales, Venclyxto puede causar infertilidad masculina (cantidad de espermatozoides escasa o nula). Ello puede afectar a su capacidad para tener un hijo. Consulte a su médico sobre almacenamiento de espermatozoides antes de empezar el tratamiento con Venclyxto.

Conducción y uso de máquinas

Después de tomar Venclyxto, es posible que se sienta cansado o mareado, lo cual puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar herramientas o máquinas. Si esto sucede, no conduzca o use ninguna herramienta o máquina.

Venclyxto contiene sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Venclyxto

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cantidad que debe tomar

Si tiene LLC

Empezará el tratamiento con Venclyxto a una dosis baja durante 1 semana. El médico le aumentará gradualmente la dosis durante las próximas 4 semanas hasta la dosis estándar completa. Durante las primeras 4 semanas, recibirá un nuevo envase cada semana.

- la dosis inicial es de 20 mg (dos comprimidos de 10 mg) una vez al día durante 7 días.
- la dosis se aumentará a 50 mg (un comprimido de 50 mg) una vez al día durante 7 días.

- la dosis se aumentará a 100 mg (un comprimido de 100 mg) una vez al día durante 7 días.
- la dosis se aumentará a 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) una vez al día durante 7 días.
- la dosis se aumentará a 400 mg (cuatro comprimidos de 100 mg) una vez al día durante 7 días.
 - Si está recibiendo Venclyxto como tratamiento único, seguirá tomando la dosis diaria de 400 mg, que es la dosis diaria recomendada, durante el tiempo necesario.
 - Si está recibiendo Venclyxto en combinación con rituximab, tomará la dosis diaria de 400 mg durante 24 meses.
 - Si está recibiendo Venclyxto en combinación con obinutuzumab, tomará la dosis diaria de 400 mg durante 10 meses aproximadamente.

Es posible que sea necesario un ajuste de dosis debido a los efectos adversos. Su médico le indicará qué dosis debe tomar.

Si tiene LMA

Empezará el tratamiento con Venclyxto a una dosis más baja. Su médico irá aumentando la dosis gradualmente cada día durante los primeros 3 días. Transcurridos los 3 días, tomará la dosis estándar completa. La dosis (comprimidos) se toma una vez al día.

En la siguiente tabla se indican las dosis

Día	Dosis diaria de Venclyxto
1	100 mg (un comprimido de 100 mg)
2	200 mg (dos comprimidos de 100 mg)
3 y posteriores	400 mg (cuatro comprimidos de 100 mg)

Su médico le administrará Venclyxto en combinación con otro medicamento (azacitidina o decitabina).

Continuará tomando la dosis completa de Venclyxto hasta que empeore la LMA o no pueda tomar Venclyxto porque le esté causando efectos adversos graves.

Cómo tomar Venclyxto

- Tome los comprimidos junto con una comida aproximadamente a la misma hora cada día
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua
- No debe masticar, triturar ni partir los comprimidos
- Durante los primeros días o semanas de tratamiento cuando se aumenta la dosis, debe tomar los comprimidos por la mañana para facilitar el seguimiento mediante analíticas de sangre, si fuera necesario.

Si vomita después de tomar Venclyxto, no tome una dosis adicional ese día. Tome la siguiente dosis a la hora habitual al día siguiente. Si tiene problemas para tomar este medicamento, informe a su médico.

Beba mucha agua

Si tiene LLC

Es muy importante que beba mucha agua mientras esté tomando Venclyxto durante las primeras 5 semanas de tratamiento. Esto ayudará a eliminar de la sangre los productos de desecho de las células cancerosas a través de la orina.

Debe empezar a beber como mínimo, de 1,5 a 2 litros de agua al día, dos días antes de comenzar con Venclyxto. Puede además incluir bebidas sin cafeína y sin alcohol en esta cantidad, pero no beba zumos de pomelo, naranja amarga ni carambola (fruta estrella). Debe seguir bebiendo como mínimo de 1,5 a 2 litros de agua el día que empiece a tomar Venclyxto. Beba la misma cantidad de agua (como mínimo de 1,5 a 2 litros al día) dos días antes de que le aumenten la dosis y ese mismo día.

Si su médico considera que usted está en riesgo de sufrir un SLT, es posible que reciba el tratamiento en el hospital para poder administrarle líquidos intravenosos adicionales, si fuera necesario, hacerle análisis de sangre con más frecuencia y revisar si hay efectos adversos. Esta precaución se toma para saber si puede seguir tomando este medicamento de manera segura.

Si tiene LMA

Es muy importante que beba mucha agua mientras esté tomando Venclyxto, especialmente cuando empiece el tratamiento y cuando aumente la dosis. Beber agua ayudará a eliminar de la sangre los productos de desecho de las células cancerosas a través de la orina. Si está en el hospital, su médico o enfermero le administrarán líquidos en vena si es necesario para asegurarse de que esto ocurre.

Si toma más Venclyxto del que debe

Si toma más Venclyxto del que debe, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero o acuda al hospital inmediatamente. Lleve consigo los comprimidos y este prospecto.

Si olvidó tomar Venclyxto

- Si han transcurrido menos de 8 horas desde el momento en que habitualmente toma su dosis, tómela lo antes posible.
- Si han transcurrido más de 8 horas desde el momento en que habitualmente toma su dosis, no la tome ese día. Vuelva a su horario normal de toma de la dosis al día siguiente.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Venclyxto

No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que se lo indique su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Este medicamento puede provocar los siguientes efectos adversos graves:

Síndrome de lisis tumoral (frecuente - puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Deje de tomar Venclyxto y solicite atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas de SLT:

- fiebre o escalofríos
- náuseas o vómitos
- confusión
- dificultad para respirar
- ritmo cardíaco irregular
- orina oscura o turbia
- sensación inusual de cansancio
- dolor de músculos o molestias en las articulaciones
- crisis epiléptica o convulsiones
- dolor y distensión abdominal

Descenso del número de glóbulos blancos (neutropenia) e infecciones (muy frecuente - puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Su médico comprobará la cantidad de células en sangre durante el tratamiento con Venclyxto. El descenso de glóbulos blancos puede aumentar el riesgo de infecciones. Los signos pueden ser fiebre, escalofríos, debilidad o confusión, tos, dolor o sensación de quemazón al orinar. Algunas infecciones como neumonía o infección sanguínea (sepsis) pueden ser graves y provocar la muerte. Informe a su médico inmediatamente si tiene signos de infección durante el tratamiento con este medicamento.

Informe a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Si tiene LLC

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- neumonía
- infección de las vías respiratorias altas (los signos son secreción nasal, dolor de garganta o tos)
- diarrea
- náuseas o vómitos
- estreñimiento
- cansancio

También se puede observar lo siguiente en el análisis de sangre:

- descenso del número de glóbulos rojos
- descenso del número de glóbulos blancos llamados linfocitos
- aumento de la cantidad de potasio
- aumento de una sal del organismo electrolito (un electrolito) llamado fosfato
- disminución de la cantidad de calcio

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infección grave en la sangre (sepsis)
- infección urinaria
- descenso del número de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril)

También se puede observar lo siguiente en el análisis de sangre:

- aumento de la cantidad de creatinina
- aumento de la cantidad de urea

Si tiene LMA

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- sensación de mareo (náuseas o vómitos)
- diarrea
- llagas en la boca
- sensación de cansancio o debilidad
- infección del pulmón o la sangre
- pérdida de apetito
- dolor en las articulaciones
- mareo o desfallecimiento
- dolor de cabeza
- dificultad para respirar
- sangrado
- presión arterial baja
- infección del tracto urinario
- pérdida de peso
- dolor en la barriga (dolor abdominal)

Los análisis de sangre podrían mostrar:

- un número más bajo de plaquetas (trombocitopenia)

- un número más bajo de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril)
- un número más bajo de glóbulos rojos (anemia)
- un nivel más alto de bilirrubina total
- un nivel bajo de potasio en sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- cálculos biliares o infección de la vesícula biliar

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Venclyxto

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster, después de CAD.:

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Venclyxto

El principio activo es venetoclax.

- Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de venetoclax.
- Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de venetoclax.
- Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax.

Los demás componentes son:

- En el núcleo del comprimido: copovidona (K 28), polisorbato 80 (E433), sílice coloidal anhidra (E551), hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341 (ii)), estearil fumarato de sodio.

En la cubierta pelicular:

- Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película: óxido de hierro amarillo (E172), alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b).
- Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película: óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b).
- Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película: óxido de hierro amarillo (E172), alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b).

Aspecto del producto y contenido del envase

Venclyxto 10 mg comprimido recubierto con película es de color amarillo pálido, redondo, de 6 mm de diámetro, marcado con una V en una cara y 10 en la otra.

Venclyxto 50 mg comprimido recubierto con película es de color beige, oblongo, de 14 mm de largo, marcado con una V en una cara y 50 en la otra.

Venclyxto 100 mg comprimido recubierto con película es de color amarillo pálido, oblongo, de 17,2 mm de largo, marcado con una V en una cara y 100 en la otra.

Los comprimidos de Venclyxto se presentan en blísters contenidos en estuches del siguiente modo:

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película:

- 10 comprimidos (5 blísters cada uno con 2 comprimidos)
- 14 comprimidos (7 blísters cada uno con 2 comprimidos)

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película:

- 5 comprimidos (5 blísters cada uno con 1 comprimido)
- 7 comprimidos (7 blísters cada uno con 1 comprimido)

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película:

- 7 comprimidos (7 blísters cada uno con 1 comprimido)
- 14 comprimidos (7 blísters cada uno con 2 comprimidos)
- 112 (4 x 28) comprimidos (4 envases de 7 blísters cada uno con 4 comprimidos)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Para escuchar este prospecto o solicitar una copia en braille, en tamaño de fuente grande o en audio, diríjase al representante local del titular de la autorización de comercialización.