

abbvie

VENCLEXTA[®] **(venetoclax)**

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

COMPRIMIDO REVESTIDO

10 MG, 50 MG e 100 mg

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VENCLEXTA[®]
venetoclax

APRESENTAÇÕES:

- **Tratamento inicial 1º mês:** caixa com 42 comprimidos revestidos divididos em 4 embalagens semanais contendo:

Semana 01 (cartela amarela): 14 comprimidos revestidos com 10 mg de venetoclax
Semana 02 (cartela rosa): 7 comprimidos revestidos com 50 mg de venetoclax
Semana 03 (cartela verde): 7 comprimidos revestidos com 100 mg de venetoclax
Semana 04 (cartela roxa): 14 comprimidos revestidos com 100 mg de venetoclax

- **Tratamento semanal avulso de 10 mg:** cartela amarela contendo 14 comprimidos revestidos com 10 mg de venetoclax

- **Tratamento semanal avulso de 50 mg:** cartela rosa contendo 7 comprimidos revestidos com 50 mg de venetoclax

- **Tratamento mensal de manutenção:** embalagem contendo 120 comprimidos revestidos com 100 mg de venetoclax

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de VENCLEXTA[®] (venetoclax) de 10 mg contém:

venetoclax 10 mg

Excipientes: copovidona, polissorbato 80, dióxido de silício, fosfato de cálcio dibásico, estearilfumarato de sódio, água purificada, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de VENCLEXTA[®] (venetoclax) de 50 mg contém:

venetoclax 50 mg

Excipientes: copovidona, polissorbato 80, dióxido de silício, fosfato de cálcio dibásico, estearilfumarato de sódio, água purificada, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

Cada comprimido revestido de VENCLEXTA[®] (venetoclax) de 100 mg contém:

venetoclax 100 mg

Excipientes: copovidona, polissorbato 80, dióxido de silício, fosfato de cálcio dibásico, estearilfumarato de sódio, água purificada, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Leucemia Linfocítica Crônica

VENCLEXTA[®] (venetoclax) em monoterapia está indicado para o tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em pacientes adultos:

- na presença de deleção 17p e/ou mutações no TP53 e que receberam tratamento prévio com inibidor de receptor de célula B (BCRi), ou que a critério médico, não sejam elegíveis ao inibidor de receptor de célula B;
- na ausência de deleção 17p e/ou mutações no TP53 e que receberam tratamento prévio com imuno-quimioterapia e inibidor de receptor de célula B.

Leucemia Mielóide Aguda

VENCLEXTA[®] (venetoclax), em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, é indicado para pacientes recém-diagnosticados com leucemia mielóide aguda (LMA) e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Leucemia Linfocítica Crônica

Estudo M13-982

O estudo clínico M13-982¹ foi um estudo multicêntrico, aberto de braço único de 107 pacientes com LLC previamente tratados e com a deleção 17p. Dos pacientes, 65,4% eram do sexo masculino e 97,2% eram brancos. A idade média foi de 67 anos (variação: 37 a 85 anos), e o tempo médio desde o diagnóstico foi de 6,8 anos (variação: 0,1 a 32 anos; N=106). O número médio de tratamentos anteriores para LLC foi de 2 (intervalo: 1 a 10 tratamentos). No início do estudo, 53,3% dos pacientes tinham um ou mais nódulos ≥ 5 cm, e 50,5% dos pacientes apresentaram $ALC \geq 25 \times 10^9 / L$. O estado de performance baseline do ECOG foi zero para 39,3%, um para 52,3%, e 2 para 8,4% dos pacientes.

Dos pacientes, 37,4% (34/91) eram refratários à fludarabina, 81,1% (30/37) apresentavam o gene IGHV não mutado, e 23,8% (19/80) tiveram deleção 11q.

Os pacientes receberam VENCLEXTA[®] (venetoclax) através de uma programação de escalonamento de dose semanal a partir de 20 mg e aumentando até 50 mg, 100 mg, 200 mg e, finalmente, 400 mg uma vez por dia. Os pacientes continuaram a receber 400 mg de venetoclax por via oral, uma vez ao dia, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O tempo médio de tratamento no momento da avaliação foi de 12,1 meses (variação: 0 a 21,5 meses).

O desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta global (ORR) como avaliado por uma Comissão de Revisão Independente (IRC) usando o Workshop Internacional para Leucemia Linfocítica Crônica (IWCLL) atualizadas pelas diretrizes do Grupo de Trabalho patrocinado pela National Cancer Institute (NCI-WG) (2008). Os resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 01.

Tabela 01. Resultados de eficácia do Estudo M13-982

	Avaliação IRC (n=107)^a	Avaliação do investigador (n=107)^a
ORR, % (95% CI)	79,4 (70,5; 86,6)	73,8 (64,4; 81,9)
CR + CRi (%)	7,5	15,9
nPR (%)	2,8	3,7
PR (%)	69,2	54,2
DOR, % (95% CI) Estimado de 12 meses	84,7 (74,5; 91,0)	89,1 (79,2; 94,4)
^a Um paciente não apresentava deleção 17p. CI: intervalo de confiança; CR: remissão completa; CRi: remissão completa com recuperação incompleta da medula óssea; DOR: duração da resposta; IRC: Comitê de Revisão Independente; nPR: remissão nodular parcial; ORR: taxa de resposta global (CR + CRi + nPR + PR); PR: remissão parcial.		

A doença residual mínima foi avaliada por citometria de fluxo em 45 dos 107 pacientes que alcançaram a remissão completa (CR), a remissão completa com a recuperação incompleta da medula óssea (CRi), ou remissão parcial (PR) com a doença permanecendo limitada com o tratamento de VENCLEXTA[®] (venetoclax). O ponto de corte para um estado negativo era uma célula de LLC por 104 leucócitos na amostra (isto é, um valor de MRD de $<10^{-4}$ foi considerado MRD negativo). Dezesete por cento (18/107) dos pacientes estavam com MRD negativo no sangue periférico, incluindo 06 pacientes que eram também MRD negativo na medula óssea.

Houve 73 pacientes que completaram a avaliação do estado de saúde global (GHS) e 76 pacientes que completaram as avaliações de Funcionamento emocional (FE) e Social (FS) no questionário EORTC QLQ-C30, tanto no baseline quanto na semana 24. Houve 74 e 77 pacientes, respectivamente, que completaram as avaliações do papel funcional (RF) e a da escala de sintomas de fadiga, tanto no baseline quanto na semana 24. Após o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax), os pacientes apresentaram melhora no GHS (16%), FE (10,6%), FS(17,1%), RF (16,2%), e a pontuação de sintomas de fadiga (17,5%) na semana 24. As melhoras nestas medidas já foram observadas a partir da semana 04.

Estudo M14-032

O estudo M14-032^{2,3} foi um estudo aberto, multicêntrico que avaliou a eficácia de VENCLEXTA[®] (venetoclax) em pacientes com LLC previamente tratados e que haviam progredido durante ou após o uso de ibrutinibe (Braço A) ou idelalisibe (Braço B). Os pacientes receberam uma dose diária de 400 mg de VENCLEXTA[®] (venetoclax) após a fase de escalonamento de dose. Os pacientes continuaram a receber VENCLEXTA[®] (venetoclax) 400 mg, uma vez ao dia, até que a progressão da doença ou toxicidade inaceitável fosse observada.

A eficácia foi avaliada por uma Comissão de Revisão Independente (IRC) utilizando o Workshop Internacional para Leucemia Linfocítica Crônica (IWCLL) atualizadas pelas diretrizes do Grupo de Trabalho patrocinado pela National Cancer Institute (NCI-WG). As avaliações de resposta foram realizadas na Semana 08, Semana 24 e posteriormente, a cada 12 semanas para os 64 pacientes da coorte principal, enquanto os pacientes recrutados na coorte de expansão tiveram avaliação da doença nas semanas 12 e 36.

Um total de 127 pacientes foram recrutados no estudo: 64 pacientes no coorte principal (43 previamente com ibrutinibe, 21 previamente com idelalisibe) e 63 pacientes no coorte de expansão (48 previamente com ibrutinibe, 15 previamente com idelalisibe). A idade média dos pacientes era 66 anos (intervalo: 28 a 85 anos), 70% eram do sexo masculino e 92% eram brancos. O tempo médio desde o diagnóstico foi de 8,3 anos (intervalo: 0,3-18,5 anos; N = 96). O número médio de tratamentos anteriores para LCC foi de 4 (intervalo: 1 a 15 tratamentos). No baseline, 41% dos pacientes tinham um ou mais nódulos ≥ 5 cm e 31% dos pacientes apresentavam $CAL \geq 25 \times 10^9 / L$.

Os dados de eficácia são apresentados com data de corte de 31 de janeiro de 2017. A eficácia avaliada pelo investigador (N = 108) incluiu todos os 64 pacientes na coorte principal com mais de 24 semanas de avaliação, 37 pacientes da coorte de expansão com 36 semanas de avaliação e 7 pacientes que haviam progredido antes da avaliação de 36 semanas. Os resultados de eficácia pelo IRC (N = 97) incluíram 64 pacientes da coorte principal e 33 pacientes da coorte de expansão.

Os resultados de eficácia para 108 pacientes avaliados pelo investigador e 97 pacientes avaliados pelo IRC são apresentados na Tabela 02.

Tabela 02. Resultados de Eficácia para Pacientes que apresentaram progressão com ibrutinibe ou idelalisibe por IRC no Estudo M14-032

	Avaliação IRC (N=97)	Avaliação do Investigador (N=108)
ORR, n (%) (95% CI)	73,2 (63,2; 81,7)	65,7 (56; 74,6)
CR + CRi, n (%)	1	9,3
nPR, n (%)	0	1,9
PR, n (%)	72,2	54,6
DOR, % (95% CI)	N=71	N=71
Estimado de 6 meses	96,8 (87,6; 99,2)	95,5 (86,8; 98,5)
Estimado de 12 meses	NA	85,2 (72,0; 92,4)
Tempo para a primeira resposta, mediana, meses (intervalo)	2,5 (1,0-8,9)	2,5 (1,6; 14,9)
CI: intervalo de confiança; CR: remissão completa; CRi: remissão completa com		

recuperação incompleta da medula óssea; DOR: duração da resposta; IRC: Comitê de Revisão Independente; nPR: remissão nodular parcial; ORR: taxa de resposta global (CR + CRi + nPR + PR); PR: remissão parcial.

A duração média do tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) para 127 pacientes com avaliação do investigador foi de 10,2 meses (intervalo: 0,1 a 25,6 meses). A duração média do tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) para 97 pacientes com avaliação do IRC foi de 12,3 meses (intervalo: 0,1 a 25,6 meses). A taxa de DRM negativo no sangue periférico para todos os 127 pacientes foi de 30% (29/127), incluindo 5 pacientes que alcançaram DRM negativo na medula óssea.

Leucemia Mielóide Aguda

A eficácia de VENCLEXTA[®] (venetoclax) foi estudada em dois ensaios não randomizados em pacientes com LMA recém-diagnosticados que não eram elegíveis para quimioterapia intensiva.

A eficácia foi estabelecida com base na taxa de remissão completa (CR) / remissão completa com recuperação hematológica parcial (CRh), a duração de CR / CRh e a taxa de conversão de dependência transfusional à independência transfusional.

A independência transfusional foi baseada na ausência de qualquer transfusão de hemácias ou plaquetas durante qualquer período consecutivo de 56 dias durante o período de tratamento do estudo e foi avaliada em todos os pacientes.

M14-358

A eficácia de VENCLEXTA[®] (venetoclax) foi estabelecida em um ensaio clínico não randomizado de VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina (n = 84) ou decitabina (n = 31) em pacientes recém-diagnosticados com LMA que não eram elegíveis para quimioterapia intensiva. Os doentes receberam [venetoclax] através de um aumento diário até uma dose final de 400 mg uma vez por dia. Durante o período de escalonamento da dose, os pacientes receberam profilaxia à SLT e foram hospitalizados para monitoramento. Azacitidina a 75 mg / m² foi administrada por via intravenosa ou subcutânea nos Dias 1-7 de cada ciclo de 28 dias começando no Ciclo 1 Dia 1. A decitabina a 20 mg / m² foi administrada por via intravenosa nos Dias 1-5 de cada ciclo de 28 dias começando em Ciclo 1 Dia 1. Os pacientes continuaram a receber ciclos de tratamento até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A redução da dose de azacitidina foi implementada no ensaio clínico para o controle da toxicidade hematológica. Consulte a informação completa sobre prescrição da azacitidina. Reduções de dose para decitabina não foram implementadas no ensaio clínico.

A Tabela a seguir resume as características demográficas e da doença da população do estudo.

Tabela 03. Características do paciente na linha de base com LMA tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante

Características	VENCLEXTA [®] (venetoclax)	VENCLEXTA [®] (venetoclax)
-----------------	--	--

	em combinação com azacitidina N=84	em combinação com decitabina N=31
Idade, anos; mediana (intervalo)	74.5 (61-90)	72.0 (65-86)
Branco; %	91.0	87.1
Masculino; %	60.7	48.4
Status de performance de ECOG; %		
0-1	69.0	87.1
2	28.6	12.9
3	2.4	0
Falha na Medula Óssea; %		
<30%	28.6	22.6
≥30% - <50%	33.3	45.2
≥50%	36.9	32.3
Histórico de distúrbio hematológico %	25	29
Análises de mutações; % (ideintificadas/testadas)		
TP53	27.0 (20/74)	31.8 (7/22)
IDH1 or 2	27.0 (20/74)	22.7 (5/22)
FLT- 3	14.9 (11/74)	13.6 (3/22)
NPM1	18.9 (14/74)	13.6 (3/22)
Risco citogenético ^{a,b} ; %		
Intermediário	59.5	51.6
Baixo	39.3	48.4
^a Definido pela categorização de risco da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.2014.		
^b Sem mitose em 1 paciente (exclui risco favorável por análise de hibridização in situ com fluorescência [FISH]).		

A mediana do seguimento foi de 8,2 meses (intervalo: 0,4 a 35,5 meses) para VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina e 16,2 meses (intervalo: 0,7 a 36,7 meses) para VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com decitabina.

Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 04 e 05 e foram semelhantes para ambas as combinações.

Tabela 04. Resultados de Eficácia para Pacientes Recém-diagnosticados com LMA Tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em Combinação com um Agente Hipometilante

Endpoint	VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina N=84	VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com decitabina N=31
CR, n (%) 95% CI Mediana DOR ^a (meses) 95% CI	34 (40.5) [29.9, 51.7] >14.6 ^b [14.6, 30.3]	17 (54.8) [36.0, 72.7] NR [9.7, NR]
CRi, n (%) 95% CI Mediana DOR ^c (meses) 95% CI	25 (29.8) [20.3, 40.7] 7.8 [5.6, NR]	6 (19.4%) [7.5, 37.5] 6.1 [3.0, 16.5]
CR+CRi, n (%) 95% CI Mediana DOR ^c (meses) 95% CI	59 (70.2) [59.3, 79.7] >8.2 ^b [8.2, 30.2]	23 (74.2) [55.4, 88.1] 15 [5.0, NR]
CRh, n (%) 95% CI Mediana DOR ^a (meses) 95% CI	20 (23.8) [15.2, 34.3] 7.9 [5.8, NR]	5 (16.1) [5.5, 33.7] 7.2 [2.4, 15.3]
CR+CRh, n (%) 95% CI Mediana DOR ^a (meses) 95% CI	54 (64.3) [53.1, 74.4] >8.2 ^b [8.2, 30.3]	22 (71.0) [52.0, 85.8] 12.7 [7.2, NR]
Independente de Transfusão, n/N (%) Contagem de glóbulos vermelhos ^d Plaquetas ^e	25/50 (50.0) 15/26 (57.7)	12/23 (52.2) 3/5 (60.0)
<p>CI = intervalo de confiança; NR = não atingido.</p> <p>CR (remissão completa) foi definida como contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1.000 / microlitro, plaquetas ≥ 100.000 / microlitro, independência de transfusão de hemácias e medula óssea com $<5\%$ de blastos. Ausência de blastos e blastos circulantes com bastões de Auer; ausência de doença extramedular.</p> <p>CRh (remissão completa com recuperação hematológica parcial) foi definido como $<5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação parcial das contagens de sangue periférico (plaquetas > 50.000 / microlitro e ANC > 500 / microlitro).</p> <p>CRi (remissão completa com recuperação incompleta do sangue) foi definido como o mesmo que todos os critérios para CR, exceto para neutropenia residual <1.000 / microlitro ou trombocitopenia <100.000 / microlitro.</p> <p>^aDOR (duração da resposta) foi definido como o tempo desde a primeira resposta de CR ou CRh até a primeira data da recidiva, progressão clínica da doença ou morte devido à progressão da doença, o que ocorrer primeiro.</p>		

^bDados ainda não estão completos.
^ccDOR (duração da resposta) foi definida como o tempo desde a primeira resposta da CR ou CRi até a primeira data da recaída, progressão clínica da doença ou morte devido à progressão da doença, o que ocorrer primeiro.
^dAvaliado para pacientes que são dependentes em linha de base para transfusão de hemácias.
^eAvaliado para pacientes que eram dependentes no início do estudo para transfusão de plaquetas.

Tabela 05. Tempo para resposta em pacientes com LMA tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com um Agente Hipometilante

Endpoint	VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina N=84	VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com decitabina N=31
Tempo médio para melhor resposta de CR (meses) Intervalo (meses)	1.9 (0.7 – 10.9)	3.6 (1.2 – 17.6)
Tempo médio para a primeira resposta de CR + CRh (meses) Intervalo (meses)	1.0 (0.7 – 8.9)	1.8 (0.8 – 13.8)
Tempo médio para a primeira resposta de CR + CRi (meses) Intervalo (meses)	1.2 (0.7 – 5.5)	1.9 (0.9 – 5.4)

VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina

Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 04 e 05.

A sobrevida global mediana (OS) para pacientes em tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina foi de 14,9 meses (95% CI: 10,2, NR).

As remissões (CR ou CRh) foram observadas em subgrupos com diferentes características basais. Para os pacientes com citogenética de risco baixo ou intermediário, taxas de remissão semelhantes foram observadas, a taxa foi de 57,6% ou 70,0%, respectivamente. Para pacientes com as seguintes mutações identificadas, as remissões foram as seguintes: TP53: 65,0%; IDH1 / 2: 75,0%; FLT-3: 72,7% e NPM1: 71,4%.

A doença residual mínima (DRM) foi avaliada a partir de amostras de aspirado de medula óssea para pacientes que atingiram CR ou CRh após tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em associação com azacitidina. Desses pacientes, 50% (27/54) atingiram MRD menor que uma célula AML por 10³ leucócitos na medula óssea.

Dos pacientes tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em associação com azacitidina, 9,5% (8/84) atingiram um CR / CRi e subsequentemente receberam transplante de células tronco.

VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com Decitabina

Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 04 e 05.

A sobrevida global mediana (OS) para pacientes em tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina foi de 16,2 meses (95% CI: 9,1, NR).

As remissões (CR ou CRh) foram observadas em subgrupos com diferentes características basais. Para os pacientes com citogenética de risco baixo ou intermediário, taxas semelhantes de remissão foram observadas, a taxa foi de 73,3% ou 68,8%, respectivamente. Para pacientes com as seguintes mutações identificadas, as remissões foram as seguintes: TP53: 5/7; IDH1 / 2: 5/5; FLT-3: 1/3 e NPM1: 3/3.

A doença residual mínima (DRM) foi avaliada a partir de amostras de aspirado de medula óssea para pacientes que alcançaram CR ou CRh após tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina. Desses pacientes, 36,4% (8/22) atingiram MRD menor que uma célula AML por 10³ leucócitos na medula óssea.

Dos pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina, 9,7% (3/31) atingiram um CR / CRi e subseqüentemente receberam transplante de células tronco.

M14-387

A eficácia de VENCLEXTA® (venetoclax) foi estabelecida em um estudo clínico não randomizado de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose (n = 82) em pacientes recém-diagnosticados com LMA não elegíveis para quimioterapia intensiva, incluindo pacientes com exposição anterior a agente hipometilante para um distúrbio hematológico antecedente.

Os pacientes iniciaram VENCLEXTA® (venetoclax) através de um escalonamento de dose até uma dose final de 600 mg uma vez por dia. Durante a fase de escalonamento de dose, os pacientes receberam profilaxia da SLT e foram hospitalizados para monitoramento. A citarabina a uma dose de 20 mg / m² foi administrada por via subcutânea, uma vez ao dia nos Dias 1-10 de cada ciclo de 28 dias começando no Ciclo 1 Dia 1. Os pacientes continuaram a receber ciclos de tratamento até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A redução da dose para citarabina em baixa dose não foi implementada nos estudos clínicos.

A Tabela 06 resume as características demográficas e de doença da população de estudo.

Tabela 06. Características do paciente na linha de base para pacientes com LMA tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose

Características	VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose N = 82
Idade, anos; mediana (intervalo)	74.0 (63-90)

Branco; %	94.9
Masculino; %	64.6
Status de performance de ECOG; %	
0-1	70.7
2	28.0
3	1.2
Falha na Medula Óssea; %	
<30%	32.9
≥30% - <50%	22.0
≥50%	43.9
Histórico de distúrbio hematológico %	48.8
Análises de mutações; % (identificadas/testadas)	
TP53	14.1 (10/71)
IDH1 or 2	25.4 (18/71)
FLT- 3	22.5 (16/71)
NPM1	12.7 (9/71)
Risco citogenético ^a ; %	
Intermediário	59.8
Baixo	31.7
Sem Mitoses	8.5
^a Conforme definido pela categorização de risco da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.2014	

A mediana de acompanhamento foi de 7,1 meses (intervalo: 0,3 a 34,3 meses). Os resultados de eficácia são mostrados nas Tabelas 07 e 08.

Tabela 07. Resultados de eficácia para pacientes recém-diagnosticados com LMA tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em associação com citarabina em baixa dose

Endpoint	VENCLEXTA [®] (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose N=82
----------	--

CR, n (%) 95% CI Mediana DOR ^a (meses) 95% CI	21 (25.6) [16.6 - 36.4] NR [10.2, NR]
CRi, n (%) 95% CI Mediana DOR ^b (meses) 95% CI	23 (28.0) [18.7, 39.1] 4.7 [2.6, 5.6]
CR+CRi, n (%) 95% CI Mediana DOR ^b (meses) 95% CI	44 (53.7) [42.3, 64.7] 8.1 [5.3, 14.9]
CRh, n (%) 95% CI Mediana DOR ^a (meses) 95% CI	17 (20.7) [12.6, 31.1] 6.6 [2.8, 11.0]
CR+CRh, n (%) 95% CI Mediana DOR ^a (meses) 95% CI	38 (46.3) [35.3, 57.7] 11.0 [6.1, NR]
Independente de Transfusão, n/N (%) Contagem de glóbulos vermelhos ^d Plaquetas ^e	23/53 (43.4) 15/23 (65.2)

CI = intervalo de confiança; NR = não atingido.
 CR (remissão completa) foi definida como contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1.000 / microlitro, plaquetas ≥ 100.000 / microlitro, independência de transfusão de hemácias e medula óssea com $< 5\%$ de blastos. Ausência de blastos e blastos circulantes com bastões de Auer; ausência de doença extramedular.
 CRh (remissão completa com recuperação hematológica parcial) foi definida como $< 5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação parcial das contagens de sangue periférico (plaquetas > 50.000 / microlitro e ANC > 500 / microlitro).
 CRi (remissão completa com recuperação incompleta do sangue) foi definida como o mesmo que todos os critérios para CR, exceto para neutropenia residual < 1.000 / microlitro ou trombocitopenia < 100.000 / microlitro.
^aDOR (duração da resposta) foi definida como o tempo desde a primeira resposta de CR ou CRh até a primeira data da recidiva, progressão clínica da doença ou morte devido à progressão da doença, o que ocorrer primeiro.
^b DOR (duração da resposta) foi definida como o tempo desde a primeira resposta da RC ou CRi até a primeira data da recaída, progressão clínica da doença ou morte devido à progressão da doença, o que ocorrer primeiro.
^c Avaliado para pacientes que são dependentes em linha de base para transfusão de hemácias.

^d Avaliado para pacientes que eram dependentes no início do estudo para transfusão de plaquetas.

Tabela 08. Tempo para resposta em pacientes com LMA tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação citarabina em baixa dose

Endpoint	VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose N=82
Tempo médio para melhor resposta de CR (meses) Intervalo (meses)	3.0 (0.9 – 22.4)
Tempo médio para a primeira resposta de CR + CRh (meses) Intervalo (meses)	1.0 (0.8 – 9.4)
Tempo médio para a primeira resposta de CR + CRi (meses) Intervalo (meses)	1.4 (0.8– 14.9)

A sobrevida global mediana (OS) para pacientes em VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose foi de 10,1 meses (95% CI: 5,7, 14,2).

As remissões (CR ou CRh) foram observadas em subgrupos com diferentes características basais. Para os pacientes com citogenética de risco baixo ou intermediário, taxas semelhantes de remissão foram observadas, a taxa foi de 34,6% ou 57,1%, respectivamente.

Para pacientes com as seguintes mutações identificadas, as remissões foram as seguintes: TP53: 20,0%, IDH1 / 2: 66,7%, FLT-3: 31,3% e NPM1: 88,9%.

A doença residual mínima (DRM) foi avaliada na medula óssea para pacientes que alcançaram CR ou CRh após tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose. Desses pacientes, 34,2% (13/38) atingiram MRD menor que uma célula AML por 10³ leucócitos na medula óssea.

Dos pacientes tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose, 1,2% (1/82) atingiram uma CR / CRh e subsequentemente receberam transplante de células tronco.

Referências Bibliográficas

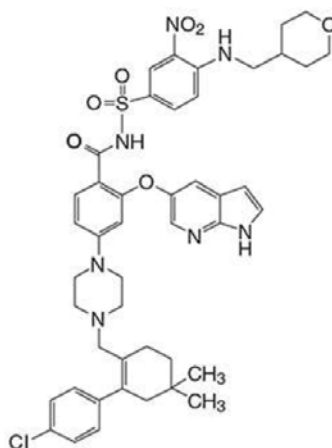
1. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):768-778
2. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):65-75.
3. Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood.* 2018 Apr 12;131(15):1704-1711.

4. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2018 Feb;19(2):216-228.
5. Wei A, Strickland S, Roboz G, et al. Safety and efficacy of venetoclax plus low-dose cytarabine in treatment-naive patients aged ≥ 65 years with acute myeloid leukemia. *Blood* 2016 128:102.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ativo de VENCLEXTA[®] (venetoclax) é um sólido amarelo claro a amarelo escuro com fórmula empírica C₄₅H₅₀ClN₇O₇S e peso molecular de 868,44. VENCLEXTA[®] (venetoclax) tem solubilidade muito baixa em água.

O nome químico de VENCLEXTA[®] (venetoclax) é definido como 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-em-1-il]metil}piperazina-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-iloxi)benzamida e possui a seguinte estrutura química:



Mecanismo de ação

VENCLEXTA[®] (venetoclax) é um potente, seletivo e oralmente biodisponível inibidor de pequena molécula da célula de linfoma B (Bcl-2), uma proteína antiapoptótica. A superexpressão da Bcl-2 tem sido demonstrada em várias doenças malignas hematológicas e tumores sólidos, e tem sido implicada como um fator de resistência para determinados agentes terapêuticos. VENCLEXTA[®] (venetoclax) se liga diretamente ao canal de ligação-BH3 da Bcl-2, deslocando a proteína pro-apoptótica BH3 motif-containing como BIM, para iniciar a permeabilização da membrana mitocondrial externa (MOMP), a ativação de caspase e, a morte celular programada. Em estudos não clínicos, venetoclax demonstrou atividade citotóxica em uma grande variedade de células B e outras doenças malignas hematológicas.

Farmacodinâmica

- Eletrofisiologia Cardíaca

O efeito no intervalo QTc de doses múltiplas de VENCLEXTA[®] (venetoclax) de até 1200 mg uma vez por dia foi avaliado em um estudo aberto de braço único de 176 pacientes com LLC ou Linfoma não-Hodgkin (NHL) tratados previamente. VENCLEXTA[®] (venetoclax) não teve efeito sobre o intervalo QTc e não houve relação entre a exposição de venetoclax e mudanças no intervalo QTc.

Farmacocinética

- Absorção

Após múltiplas administrações orais, a concentração plasmática máxima de venetoclax foi atingida em 5-8 horas após a dose. A AUC no estado estacionário de venetoclax aumentou proporcionalmente no intervalo de doses de 150-800mg. Em condições de refeição com baixo teor de gordura, a média (\pm desvio padrão) da C_{max} no estado estacionário foi de $2,1 \pm 1,1 \mu\text{g} / \text{mL}$ e AUC_{24} foi de $32,8 \pm 16,9 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ na dose de 400 mg uma vez por dia.

- Efeito dos Alimentos

A administração com uma refeição de baixo teor de gordura aumentou a exposição de venetoclax em cerca de 3,4 vezes e a administração com uma refeição rica em gorduras aumentou a exposição de venetoclax de 5,1 para 5,3 vezes em comparação com condições de jejum. VENCLEXTA[®] (venetoclax) deve ser administrado durante as refeições [veja Posologia].

- Distribuição

VENCLEXTA[®] (venetoclax) é fortemente ligado às proteínas do plasma humano com fração livre no plasma $<0,01$ em uma faixa de concentração de 1-30 mM ($0,87\text{-}26 \mu\text{g} / \text{mL}$). A proporção média de sangue para plasma foi de 0,57. A estimativa da população para o volume aparente de distribuição (V_{dss} / F) de venetoclax variou de 256 – 321 L em pacientes.

- Metabolismo

Estudos *in vitro* demonstraram que venetoclax é predominantemente metabolizado pelo CYP3A4. O M27 foi identificado como o principal metabólito no plasma, com uma atividade inibidora da Bcl-2, de pelo menos 58 vezes menor do que venetoclax *in vitro*.

- Eliminação

A estimativa da população para a meia-vida de eliminação da fase terminal de venetoclax foi de aproximadamente 26 horas. Após uma única administração oral de 200 mg de venetoclax radiomarcado (^{14}C) em indivíduos saudáveis, $> 99,9\%$ da dose foi recuperada nas fezes e $<0,1\%$ da dose administrada foi excretada na urina em 9 dias. O venetoclax inalterado representou 20,8% na dose radioativa administrada e excretada nas fezes. A farmacocinética de venetoclax não muda ao longo do tempo.

- Populações especiais

Idade, Raça, Gênero e Peso: baseando-se na análise farmacocinética populacional, idade, raça, gênero e peso não afetaram a liberação de venetoclax.

Uso pediátrico: a farmacocinética de venetoclax não foi avaliada em pacientes < 18 anos (veja em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Populações especiais”).

Insuficiência renal: com base em uma análise farmacocinética da população, que incluiu 211 pacientes com insuficiência renal leve ($CrCl \geq 60$ e < 90 mL/min), 83 pacientes com insuficiência renal moderada ($CrCl \geq 30$ e < 60 mL/min) e 210 pacientes com função renal normal ($CrCl \geq 90$ mL/min), as exposições de venetoclax em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada foram semelhantes àqueles com função renal normal. A farmacocinética de venetoclax não foi estudada em pacientes com insuficiência renal grave ($CrCl < 30$ mL/min) ou indivíduos em diálise [veja em “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Populações especiais**”].

Insuficiência hepática: com base em uma análise farmacocinética da população que incluiu 69 pacientes com insuficiência hepática leve, 7 pacientes com insuficiência hepática moderada e 429 pacientes com função hepática normal, as exposições de venetoclax foram semelhantes em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada e função hepática normal. A insuficiência hepática leve foi definida como bilirrubina total normal total e aspartato transaminase (AST) >que o limite superior normal (ULN) ou bilirrubina total > 1,0 a 1,5 vezes de ULN, insuficiência hepática moderada como bilirrubina total > 1,5 a 3,0 vezes da ULN, e insuficiência hepática grave como bilirrubina total > 3,0 ULN.

Em um estudo dedicado a insuficiência hepática, a C_{max} e a AUC de venetoclax em indivíduos com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B) foram semelhantes aos indivíduos com função hepática normal. Em indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), a média da C_{max} do venetoclax foi semelhante à dos indivíduos com função hepática normal, mas a AUC do venetoclax foi 2,3 a 2,7 vezes superior à dos indivíduos com função hepática normal. [veja em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”].

- Interação medicamentosa

Inibidores da CYP3A: a coadministração de 400mg de cetoconazol uma vez ao dia, um forte inibidor da CYP3A, P-gp e inibidor da BCRP, por 07 dias em 11 pacientes com linfoma não-Hodgkin tratados previamente aumentou a C_{max} de venetoclax em 130 % e AUC_{∞} em 540%.

A coadministração de 50 mg de ritonavir uma vez ao dia, um forte inibidor da CYP3A, P-gp e inibidor da OATP1/B3B1, por 14 dias em 6 pacientes sádios aumentou a C_{max} de venetoclax em 140% e AUC_{∞} em 690%.

Comparado com 400 mg de venetoclax administrado isoladamente, a administração concomitante de 300 mg de posaconazol, um forte inibidor da CYP3A e da P-gp, com 50 mg e 100 mg de venetoclax durante 7 dias em 12 pacientes com LMA recém-diagnosticados resultou em um aumento de 61% e 86% na C_{max} de venetoclax, respectivamente. A AUC_{24} do venetoclax foi 90% e 144% maior, respectivamente.

Indutores da CYP3A: a coadministração de 600 mg de rifampicina uma vez ao dia, um forte indutor da CYP3A, por 13 dias em 10 indivíduos saudáveis diminuiu a C_{max} de venetoclax em 42% e AUC_{∞} em 71%.

Inibidores da OATP1B1/1B3 e P-gp: a coadministração de 600 mg de rifampicina em dose única, um inibidor da OATP1B1/1B3 e P-gp, em 11 indivíduos saudáveis aumentou a C_{max} de venetoclax em 106% e AUC_{∞} em 78%.

Azitromicina: A co-administração de 500 mg de azitromicina, no primeiro dia seguida de 250 mg de azitromicina durante 4 dias em 12 indivíduos saudáveis diminuiu a C_{max} de venetoclax em 25% e a AUC_{∞} em 35%.

Agentes redutores da acidez gástrica: com base na análise farmacocinética populacional, agentes redutores da acidez gástrica (por exemplo, inibidores da bomba de prótons, antagonistas do receptor H2 e antiácidos) não afetou a biodisponibilidade de venetoclax.

Varfarina: em um estudo de interação medicamento-medicamento em três voluntários saudáveis, a administração de 400 mg de venetoclax em dose única com 5 mg de varfarina resultou em um aumento de 18% para 28% na C_{max} e AUC_{∞} da R-varfarina e S-varfarina.

Digoxina: em um estudo de interação medicamento-medicamento em 10 voluntários saudáveis, a administração de uma dose única de 100 mg de venetoclax com 0,5 mg de digoxina, um substrato da P-gp, resultou em um aumento de 35% na C_{max} da digoxina e um aumento de 9% na AUC_{∞} da digoxina.

- Estudos *in vitro*

Os estudos *in vitro* indicaram que venetoclax não é um inibidor ou indutor da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes. O venetoclax é um inibidor fraco da UGT1A1 *in vitro* mas, não é previsto causar uma inibição clinicamente relevante da UGT1A1. O venetoclax não é um inibidor da UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7.

O venetoclax é um substrato de P-gp e BCRP, bem como um inibidor da P-gp e BCRP e fraco inibidor da OATP1B1 *in vitro*. Não é esperado que venetoclax iniba OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K em concentrações clinicamente relevantes.

Dados de segurança pré-clínicos

- Carcinogenicidade, Mutagênese e Alterações na Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com VENCLEXTA[®] (venetoclax). VENCLEXTA[®] (venetoclax) não foi mutagênico em um ensaio *in vitro* de mutagenicidade bacteriana (Ames), não induziu anormalidades numéricas ou estruturais em um ensaio *in vitro* de anormalidade cromossômicas utilizando linfócitos periféricos de sangue humano, e não foi clastogênico em um ensaio *in vivo* de micronúcleos da medula óssea de ratos em doses de até 835 mg /kg. O metabolito M27 foi negativo para a atividade genotóxica nos ensaios *in vitro* de Ames e de alterações cromossômicas e em camundongos tiveram efeitos semelhantes ao venetoclax (diminuição de linfócitos e massa de hemácias), mas de menor magnitude, consistente com sua baixa potência farmacológica *in vitro*.

Estudos de desenvolvimento embrionário precoce e de fertilidade foram realizados em camundongos machos e fêmeas. Estes estudos avaliaram o acasalamento, a fertilização e o desenvolvimento embrionário por meio de implantação. Não houve efeitos de venetoclax nos ciclos estrais, de acasalamento, fertilidade, corpo lúteo, implantes uterinos ou embriões vivos por ninhada em doses de até 600 mg/kg/dia (em camundongos machos e fêmeas, com aproximadamente 2,8 e 3,2 vezes da exposição AUC humana na dose

recomendada, respectivamente). No entanto, um risco para a fertilidade masculina humana existe com base na toxicidade testicular (perda de células germinativas) observada em cães em todas as doses examinadas (exposições de 0,5 a 18 vezes da exposição AUC humana na dose recomendada). A reversibilidade deste achado não foi demonstrada.

- Toxicidade e/ou Farmacologia Animal

Além da perda de células germinativas testiculares, outras toxicidades foram observadas em estudos em animais com venetoclax que incluíram reduções dose-dependentes de linfócitos e massa de glóbulos vermelhos. Ambos os efeitos foram reversíveis após a interrupção da administração de venetoclax, com recuperação dos linfócitos ocorrendo em 18 semanas após o tratamento. As células-B e células-T foram afetadas, mas as perdas mais significativas ocorreram com células-B. A diminuição de linfócitos não foi associada com infecções oportunistas.

VENCLEXTA[®] (venetoclax) também causou necrose de única célula em vários tecidos, incluindo a vesícula biliar e pâncreas exócrino, sem evidência de ruptura da integridade do tecido ou disfunção dos órgãos; estes achados foram de mínimos a leves em magnitude. Após um período de dose de quatro semanas e subsequente período de recuperação de quatro semanas, a necrose mínima de única célula ainda estava presente em alguns tecidos e a reversibilidade não foi avaliada por com períodos mais longos de dosagem ou de recuperação.

Além disso, depois de aproximadamente três meses de administração diária em cães, venetoclax causou descoloração branca e progressiva do pêlo, devido à perda de pigmento melanina no cabelo. Não foram observadas alterações na qualidade do revestimento do pêlo ou da pele, nem em outros tecidos pigmentados examinados (por exemplo, a íris e o fundo ocular do olho). A reversibilidade das alterações do pêlo não tem sido avaliada em cães.

Em ratos fêmeas grávidas, a exposição sistêmica materna (AUC) ao venetoclax foi aproximadamente 14 vezes superior à exposição em humanos na dose de 400 mg. Níveis mensuráveis de radioatividade nos tecidos fetais (fígado, trato GI) foram > 15 vezes menores que os níveis maternos nos mesmos tecidos. A radioatividade derivada de venetoclax não foi detectada no sangue fetal, cérebro, olhos, coração, rim, pulmão, músculo ou medula espinhal.

Venetoclax foi administrado (dose única; 150 mg / kg por via oral) em ratos lactentes 8-10 dias de parto. O venetoclax identificado no leite foi 1,6 vezes menor do que no plasma. A droga principal (venetoclax) representou a maior parte do total de material relacionado ao medicamento no leite, com níveis vestigiais de três metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Em pacientes com LLC, o uso concomitante de VENCLEXTA[®] (venetoclax) e um inibidor forte da CYP3A é contraindicado no início do tratamento e durante a fase de escalonamento de dose (veja em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**” e “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome da Lise Tumoral (SLT)

Pacientes com elevada carga tumoral, apresentaram Síndrome da Lise Tumoral quando tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax), um evento adverso grave que pode levar à morte (veja em **“9. REAÇÕES ADVERSAS”**).

VENCLEXTA[®] (venetoclax) pode causar uma rápida redução do tumor e, portanto, representa um risco para SLT no início e durante a fase de escalonamento de dose. Podem ocorrer alterações nos eletrólitos consistentes à SLT que exigir rápido gerenciamento logo nas primeiras 6-8 horas após a primeira dose de VENCLEXTA[®] (venetoclax) e em cada aumento de dose.

O risco de SLT é constante com base em vários fatores, incluindo comorbidades. Pacientes com uma elevada carga tumoral (por exemplo, qualquer linfonodo com diâmetro maior ou igual a 5 cm ou uma contagem absoluta de linfócitos [ALC] maior ou igual a $25 \times 10^9/L$) estão em maior risco de SLT quando o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) é iniciado. Uma função renal reduzida aumenta ainda mais este risco. Os pacientes devem ser avaliados quando o risco de SLT e devem receber profilaxia apropriada para SLT, incluindo hidratação e uso de agentes anti-hiperuricêmicos. Deve-se monitorar a composição sanguínea e gerenciar prontamente as anormalidades. Interrompa a dose se for necessário. Empregue medidas mais intensivas (hidratação intravenosa, monitoramento frequente e hospitalização) com o aumento global do risco (veja em **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”**).

O uso concomitante de VENCLEXTA[®] (venetoclax) e um inibidor forte ou moderado da CYP3A aumentam a exposição de venetoclax podem aumentar o risco de SLT no início e durante a fase de escalonamento de dose (veja em **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”** e **“6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”**). Além disso, os inibidores da P-gp podem aumentar a exposição ao venetoclax (veja em **“6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”**).

Neutropenia

Foi apresentada neutropenia de grau 3 ou 4 em pacientes com LLC tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) (veja em **“9. REAÇÕES ADVERSAS”**). Em pacientes com LMA, neutropenia de Grau 3 ou 4 são comuns antes do início do tratamento. A contagem de neutrófilos pode piorar com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante ou com citarabina em baixa dose. A neutropenia pode recorrer com ciclos subsequentes da terapia. Durante todo o período do tratamento, os hemogramas completos devem ser monitorados. Interrupções da dose ou reduções da dose são recomendadas no caso de neutropenia grave. Devem ser consideradas medidas de suporte, incluindo antimicrobianos para qualquer sinal de infecção e o uso profilático de fatores de crescimento (por exemplo, G-CSF) (veja em **“8. POSOLOGIA”**, **“4. CONTRAINDICAÇÕES”**, **“6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”** e **“3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”**).

Imunizações

A segurança e eficácia de imunizações com vacinas de vírus atenuado durante e após o uso de VENCLEXTA[®] (venetoclax) não foram estudadas. Vacinas vivas não devem ser administradas durante e após o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) até a recuperação das células B.

Cuidados e advertências em populações especiais

- Reprodução, Gravidez e Lactação

Estudos em animais demonstraram toxicidade embriofetal.

Dados em animais: em estudos de desenvolvimento embriofetal, VENCLEXTA[®] (venetoclax) foi administrado em camundongos fêmeas e coelhas grávidas para avaliar os efeitos potenciais após a implantação e subsequente desenvolvimento embrionário e fetal durante os respectivos períodos de organogênese. Em camundongos, venetoclax foi associado com o aumento da perda pós-implantação e diminuição do peso corpóreo fetal em 150 mg/kg/dia (exposição materna de aproximadamente de 1,2 vezes à exposição AUC humana na dose recomendada). Em coelhas, 300 mg/kg/dia de venetoclax produziu toxicidade materna, mas nenhuma toxicidade fetal (exposição materna de aproximadamente 0,2 vezes à exposição AUC humana na dose recomendada). Não foi observada teratogenicidade nos camundongos ou coelhas.

Reprodução: mulheres com potencial reprodutivo devem fazer o teste de gravidez antes do início de VENCLEXTA[®] (venetoclax). Mulheres com potencial reprodutivo devem usar um contraceptivo efetivo durante todo o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) e no mínimo 30 dias após a última dose. Com base nos resultados obtidos em animais, a fertilidade masculina pode ser comprometida pelo tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) (veja em “Dados de segurança pré-clínicos”).

Gravidez: VENCLEXTA[®] (venetoclax) não deve ser utilizado durante a gravidez. Não existem dados adequados e bem controlados sobre o uso de VENCLEXTA[®] (venetoclax) em mulheres grávidas. Os estudos com animais mostraram toxicidade embrionária e fetal.

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação: a excreção no leite humano de VENCLEXTA[®] (venetoclax) ou seus metabólitos é desconhecida. Dados disponíveis em estudos com animais mostraram excreção de venetoclax / metabólitos de venetoclax no leite (vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

O risco para recém nascidos e/ou lactentes não pode ser excluído. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax).

- Uso em crianças

A segurança e eficácia de VENCLEXTA[®] (venetoclax) em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foi estabelecida.

Em um estudo de toxicologia juvenil, VENCLEXTA[®] (venetoclax) foi administrado em camundongos de 07 a 60 dias de idade em 10, 30 ou 100 mg/kg/dia via oral. Os sinais clínicos de toxicidade incluíram diminuição da atividade, desidratação, palidez da pele e postura arqueada com ≥ 30 mg/kg/dia. Além disso, os efeitos da mortalidade e do peso corporal ocorreram em 100 mg/kg/dia. Outros efeitos relacionados ao venetoclax foram reduções reversíveis nos linfócitos a ≥ 10 mg/kg/dia, que foram consistentes com os camundongos adultos e considerados não adversos.

O nível de evento adverso não observado (NOAEL) para VENCLEXTA[®] (venetoclax) e

10 mg/kg/dia em camundongos é aproximadamente 0,06 vezes a dose clínica de 400 mg em uma base de mg/m² para uma criança de 20 kg.

- Uso em idosos

Não é necessário ajuste específico de dose para os pacientes idosos (≥ 65 anos).

- Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos clínicos específicos em pacientes com insuficiência renal. Não é necessário qualquer ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada ($\text{CrCl} \geq 30$ mL/min). A dose recomendada não foi determinada para pacientes com insuficiência renal grave ($\text{CrCl} < 30$ mL/min) ou em pacientes em diálise (veja Propriedades Farmacológicas).

Pacientes com função renal diminuída ($\text{CrCl} < 80$ mL/min) podem exigir a profilaxia e monitoramento mais intensos para reduzir o risco de SLT quando o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) for iniciado (veja posologia e administração).

- Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (veja propriedades farmacológicas). Recomenda-se uma redução da dose de 50% durante o tratamento em pacientes com insuficiência hepática grave. O monitoramento desses pacientes deve ser realizado mais de perto quanto aos sinais de toxicidade.

Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos de VENCLEXTA[®] (venetoclax) na habilidade de dirigir ou operar máquinas. VENCLEXTA[®] (venetoclax) tem pouca ou nenhuma influência na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Abuso de drogas e dependência

Não há dados disponíveis quanto ao uso de VENCLEXTA[®] (venetoclax) e o abuso ou dependência de drogas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos em VENCLEXTA[®] (venetoclax)

VENCLEXTA[®] (venetoclax) é predominantemente metabolizado pela CYP3A4.

- Inibidores da CYP3A

A coadministração de cetoconazol aumentou a C_{max} de venetoclax em 130% e a AUC_{∞} em 540%.

A co-administração de ritonavir aumentou a C_{max} de venetoclax em 140% e a AUC em 690%. Em comparação com 400 mg de venetoclax administrados isoladamente, a administração concomitante de posaconazol com 50 mg e 100 mg de venetoclax resultou em aumento de 61% e 86% na C_{max} de venetoclax, respectivamente. A AUC_{24} do

venetoclax foi 90% e 144% maior, respectivamente (veja em **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**)

Para pacientes que requerem o uso concomitante de VENCLEXTA[®] (venetoclax) com um forte inibidor da CYP3A (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) ou inibidores moderados da CYP3A (por exemplo, ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, dronaderona, fluconazol, verapamil) a administração deve ser realizada de acordo com o apresentado na Tabela 13. Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais de toxicidade ao VENCLEXTA[®] (venetoclax) (veja em **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”**).

Retome a dose usual de VENCLEXTA[®] (venetoclax) de 2 a 3 dias após a descontinuação do uso dos inibidores da CYP3A (veja em **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”**).

Produtos a base de toranja (grapefruit), laranja azeda e carambola devem ser evitados durante o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax), uma vez que contém inibidores da CYP3A.

- Inibidores da OATP1B1/1B3 e P-gp

A coadministração de uma dose única de rifampicina, um inibidor da OATP1B1 e P-gp, aumenta a C_{max} de venetoclax em 106% e a AUC_{∞} em 78% (veja em **“3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”**).

Evite o uso concomitante de venetoclax com inibidores da P-gp (ex: amiodarona, captopril, carvedilol, ciclosporina, felodipino, quercetina, quinidina, ranolazina, ticagrelor) no início e durante a fase de escalonamento. Se for necessário utilizar um inibidor da P-gp, monitore atentamente os sinais de toxicidades.

- Indutores da CYP3A

A coadministração de rifampicina uma vez ao dia, um forte indutor da CYP3A, diminuiu a C_{max} de venetoclax para 42% e a AUC_{∞} para 71%. O uso de VENCLEXTA[®] (venetoclax) com fortes indutores da CYP3A (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, Erva de São João) ou indutores moderados da CYP3A (por exemplo, bosentana, efavirenz, etravirina, modafinila, nafcilina) deve ser evitado. Considerar tratamentos alternativos com menos indutores da CYP3A (veja em **“3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”**).

- Azitromicina

O uso concomitante de venetoclax com azitromicina diminuiu a C_{max} de venetoclax em 25% e o AUC_{∞} em 35%. Não é necessário ajuste de dose quando o venetoclax é coadministrado com azitromicina.

Efeitos de VENCLEXTA[®] (venetoclax) em outros medicamentos.

- Varfarina

Em um estudo de interação medicamento-medimento em pacientes saudáveis, uma administração única de venetoclax com varfarina resultou em um aumento de 18% para 28% na C_{max} e na AUC_{∞} da R-varfarina e S-varfarina. Uma vez que venetoclax não foi

usado em estado estacionário, recomenda-se que a razão normalizada internacional (INR) seja cuidadosamente monitorada em pacientes recebendo varfarina.

- Substratos de P-gp

A administração de uma única dose de 100 mg de VENCLEXTA[®] (venetoclax) com digoxina resultou em um aumento de 35% na C_{max} de digoxina e um aumento de 9% na AUC_∞ de digoxina. Portanto, a coadministração de substratos P-gp de índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina, everolimo e sirolimo) com VENCLEXTA[®] (venetoclax) deve ser evitada. Se um substrato de P-gp de índice terapêutico estreito deve ser usado, ele deve ser tomado pelo menos 6 horas antes VENCLEXTA[®] (venetoclax).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VENCLEXTA[®] (venetoclax) deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

Prazo de validade

VENCLEXTA[®] (venetoclax): se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação.

Embalagem destinada ao tratamento de manutenção (frasco com comprimidos revestidos de 100 mg): **Após aberto, válido por 29 dias.**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

O comprimido revestido contendo 10 mg de venetoclax é apresentado como comprimido redondo, biconvexo de coloração amarelo claro, com gravação “V” em um dos lados e “10” em outro.

O comprimido revestido contendo 50 mg de venetoclax é apresentado como comprimido oblongo, biconvexo de coloração bege, com gravação “V” em um dos lados e “50” em outro.

O comprimido revestido contendo 100 mg de venetoclax é apresentado como comprimido oblongo, biconvexo de coloração amarelo claro, com gravação “V” em um dos lados e “100” em outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

VENCLEXTA[®] (venetoclax) deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, até que seja observada a progressão da doença ou uma toxicidade inaceitável do paciente. Instruir o paciente para a administração dos comprimidos de VENCLEXTA[®] (venetoclax) com água e durante as refeições, preferencialmente sempre no mesmo horário do dia.

VENCLEXTA[®] (venetoclax) deve ser ingerido inteiro, não podendo ser mastigado, esmagado ou partido antes da ingestão.

Para ajudar a evitar a Síndrome da Lise Tumoral (SLT), é muito importante manter-se hidratado. O paciente deve beber de 06 a 08 copos (aproximadamente 1,5 a 2 Litros) de água durante todos os dias de tratamento, especialmente nos dois dias anteriores do início do tratamento da sua primeira dose de VENCLEXTA[®] (venetoclax), e a cada vez que a dose for aumentada.

Beba bastante água durante a administração de VENCLEXTA[®] (venetoclax), isso ajuda a reduzir o risco da Síndrome da Lise Tumoral (SLT). Durante as primeiras 04 semanas de tratamento, um guia calendário é disponibilizado para auxiliá-lo a acompanhar a quantidade de medicamento (concentração e número de comprimidos) e a quantidade de água que você deve tomar nos dias determinados. Preencha a data da tomada de dose no calendário de cada semana mantendo assim um acompanhamento de sua dose e da quantidade de água a ser ingerida (06 a 08 copos ou 1,5 a 2L) nos dias marcados com “Beba água”.

O paciente não deve comer ou tomar suco de toranja (grapefruit), laranja azeda (inclusive geleia) e carambola enquanto estiver utilizando VENCLEXTA[®] (venetoclax).

POSOLOGIA

Leucemia Linfocítica Crônica

A dose inicial de VENCLEXTA[®] (venetoclax) comprimidos revestidos é de 20 mg (dois comprimidos de 10 mg), uma vez ao dia, por sete dias (Semana 01). A dose de VENCLEXTA[®] (venetoclax) deve ser administrada de acordo com o escalonamento de dose semanal durante o primeiro mês de tratamento até uma dose diária recomendada de manutenção de 400 mg (quatro comprimidos de 100 mg) a partir da Semana 05, conforme apresentado na tabela a seguir. O escalonamento de dose em cinco semanas, no primeiro mês de tratamento é desenhado para reduzir gradualmente a carga tumoral (diminuição do volume) e o risco da Síndrome de Lise Tumoral (SLT).

Tabela 09. Escalonamento de Dose durante o primeiro mês de tratamento em pacientes com LLC

Semana	Dose Diária de VENCLEXTA [®] (venetoclax)
01	20 mg (02 comprimidos de 10 mg)
02	50 mg (01 comprimidos de 50 mg)
03	100 mg (01 comprimidos de 100 mg)
04	200 mg (02 comprimidos de 100 mg)
A partir da Semana 05	400mg (04 comprimidos de 100 mg)

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Leucemia Mielóide Aguda

A dose de VENCLEXTA[®] (venetoclax) para o tratamento de pacientes com Leucemia Mielóide Aguda depende do agente de combinação. O esquema posológico de VENCLEXTA[®] (venetoclax) (incluindo o escalonamento de dose) é apresentado na tabela a seguir. Iniciar o agente hipometilante ou citarabina em baixa dose no Dia 1.

Tabela10. Programa de administração para a fase de Escalonamento de Dose em Pacientes com LMA

Dia	Dose Diária de VENCLEXTA[®] (venetoclax)	
1	100 mg	
2	200 mg	
3	400 mg	
A partir do dia 4	400 mg em combinação com um agente hipometilante	600 mg em combinação com citarabina em baixa dose

VENCLEXTA[®] (venetoclax), em combinação com um agente hipometilante ou citarabina em baixa dose, deve ser continuado até que a progressão da doença ou toxicidade inaceitável sejam observadas.

Esquecimento da Dose:

Se o paciente esquecer de tomar uma dose de VENCLEXTA[®] (venetoclax) no período de 8 horas do horário em que normalmente toma, deverá tomá-la assim que possível, retomando o tratamento normalmente, de acordo com o escalonamento de dose e o horário habitual.

Se o paciente esquecer de tomar uma dose por mais de 08 horas do horário em que normalmente toma, NÃO deverá tomar a dose esquecida, retomando o esquema de administração no dia seguinte, de acordo com o escalonamento de dose e o horário habitual.

Se o paciente vomitar após a tomada da dose, não deverá ser tomada uma dose adicional no dia. A próxima dose prescrita deverá ser tomada no horário habitual.

Avaliação do Risco de Síndrome da Lise Tumoral (SLT):

Pacientes tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) podem desenvolver SLT. Consulte a seção apropriada a seguir para detalhes específicos sobre o seu gerenciamento.

Leucemia Linfocítica Crônica

VENCLEXTA[®] (venetoclax) pode causar uma redução rápida do tumor e, com isso, apresentar um risco de SLT nas primeiras cinco semanas, durante o escalonamento da dose no primeiro mês de tratamento. Podem ocorrer alterações nos eletrólitos, consistentes

com SLT, que requerem um gerenciamento rápido, já nas primeiras 6-8 horas após a primeira dose do produto e a cada aumento de dose.

O risco de SLT é contínuo e baseado em múltiplos fatores, incluindo comorbidades. Pacientes com uma alta carga tumoral (por exemplo, qualquer linfonodo com diâmetro maior ou igual a 5 cm ou uma contagem absoluta de linfócitos alta [CAL $\geq 25 \times 10^9/L$]) tem um risco elevado de SLT quando o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) é iniciado. A função renal reduzida (clearance de creatinina [CrCl] < 80 mL/min) aumenta ainda mais este risco. O risco pode diminuir com a diminuição da carga tumoral durante o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax).

Devem ser realizadas avaliações da carga tumoral, incluindo avaliação radiográfica (por exemplo, tomografia computadorizada). Avaliações da composição sanguínea (potássio, ácido úrico, fósforo, cálcio e creatinina) devem ser realizadas em todos os pacientes, como também a correção de anormalidades preexistentes antes do início do tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax).

Profilaxia para a Síndrome da Lise Tumoral:

Leucemia Linfocítica Crônica

As medidas profiláticas listadas a seguir devem ser seguidas. Caso haja um aumento geral do risco, devem-se empregar medidas mais intensas (incluindo hospitalização).

- **Hidratação:** garantir hidratação adequada antes do início do tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) e durante o escalonamento de dose, especialmente no primeiro dia de cada escalonamento de dose. A administração intravenosa de fluidos é indicada baseando-se no risco geral de SLT ou para pacientes que não mantem uma hidratação oral adequada.
- **Agentes anti-hiperuricêmicos:** administrar agentes que reduzem o ácido úrico (por exemplo, alopurinol) em pacientes que apresentarem altos níveis de ácido úrico ou risco de SLT. Iniciar o tratamento entre 2 e 3 dias antes do início da terapia com VENCLEXTA[®] (venetoclax) e considerar a continuação durante o escalonamento de dose.
- **Avaliações laboratoriais:**
 - Pré-dosagem: para todos os pacientes, monitorar a composição sanguínea antes do início do tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) para avaliar a função renal e para corrigir anormalidades pre-existentes. Verificar a composição sanguínea antes do início de cada escalonamento de dose de VENCLEXTA[®] (venetoclax).
 - Pós-dosagem: para pacientes com risco de SLT, monitorar a composição sanguínea nas 06-08 horas e 24 horas após o início do uso de VENCLEXTA[®] (venetoclax). Corrigir prontamente as anormalidades de eletrólitos e não administrar a próxima dose até que os resultados da composição sanguínea de 24 horas seja avaliada. Seguir o mesmo cronograma de monitoramento no início da dose de 50 mg e, em seguida, para os pacientes que continuam em risco, em doses subsequentes de escalonamento. Os exames de sangue devem ser realizados durante as primeiras 05 semanas de tratamento para o acompanhamento dos eventos adversos.

- **Hospitalização:** com base na avaliação médica, alguns pacientes, especialmente os que apresentam um risco maior de SLT, podem exigir hospitalização na primeira dose de VENCLEXTA[®] (venetoclax) para medidas profiláticas mais intensivas e monitoramento após as primeiras 24 horas. Considerar a hospitalização também para cada escalonamento de dose subsequente baseando-se na reavaliação do risco [veja uso em populações especiais].

Leucemia Mielóide Aguda

As medidas profiláticas listadas a seguir devem ser adotadas:

- Todos os pacientes devem ter uma contagem de glóbulos brancos $<25 \times 10^9 / L$ antes do início da terapia com VENCLEXTA[®] (venetoclax) e pode ser necessária a citorredução antes do início do tratamento.
- Todos os pacientes devem receber medidas profiláticas, incluindo hidratação adequada e agentes anti-hiperuricêmicos antes do início da primeira dose e durante a fase de escalonamento de dose.
- Realize a avaliação bioquímica (potássio, ácido úrico, fósforo, cálcio e creatinina) e corrija as anormalidades preexistentes antes do início do tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax).
 - Monitore os parâmetros bioquímicos sanguíneos para SLT na pré-dose, 6 a 8 horas após cada nova dose durante o escalonamento de dose, e 24 horas após atingir a dose final.
- Para pacientes com fatores de risco para SLT (como por exemplo, blastos circulantes, alta carga de leucemia na medula óssea, níveis elevados de LDH no pre-tratamento ou redução da função renal), medidas adicionais devem ser consideradas, incluindo aumento da monitorização laboratorial e redução da dose inicial.

Alteração da Dose Baseada na Toxicidade:

Leucemia Linfocítica Crônica

Pode ser necessária a interrupção e/ou redução da dose. Para pacientes que tiveram uma interrupção da dose por mais de uma semana durante as primeiras 05 semanas de escalonamento de dose ou por mais de duas semanas após completar a fase de escalonamento de dose, o risco da Síndrome de Lise Tumoral (SLT) deverá ser avaliado novamente para determinar se a reintrodução será com uma dose reduzida (por exemplo, por todas ou por algumas etapas de escalonamento de dose) (veja em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Avaliação do risco de SLT e Profilaxia para SLT**”).

- Alteração da Dose pela Síndrome da Lise Tumoral (SLT)

Se o paciente apresentar alterações na composição sanguínea que sugerem a SLT, interromper a dose do dia seguinte. Se as alterações forem resolvidas dentro de 24-48 horas da última dose, retome o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) com a mesma dose.

Para eventos de SLT clínicos ou alterações na composição sanguínea que exigem mais de 48 horas para resolução, reiniciar o tratamento com uma dose reduzida (veja Tabela 2). Ao

retomar o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax), após a interrupção devido à SLT, siga as instruções em “**Profilaxia para a Síndrome da Lise Tumoral**”.

- Alteração da Dose por outras toxicidades

Leucemia Linfocítica Crônica

Interromper o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) por qualquer toxicidade não-hematológica de grau 3 ou 4, febre ou infecção por neutropenia de grau 3 ou 4, toxicidade hematológica de grau 4, exceto linfopenia (veja em “**4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). Para reduzir o risco de infecção associado com neutropenia, pode ser coadministrado à VENCLEXTA[®] (venetoclax) um fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSE), se clinicamente indicado. Uma vez que a toxicidade diminua para grau 01 ou para o nível basal, a terapia com VENCLEXTA[®] (venetoclax) pode ser retomada com a mesma dose.

Se a toxicidade reaparecer, e por qualquer ocorrência subsequente, siga as diretrizes de redução de dose da Tabela 03 quando o tratamento for retomado com VENCLEXTA[®] (venetoclax) após a sua resolução. Pode ocorrer uma redução de dose maior a critério do médico.

Para pacientes que necessitam de uma redução de dose menor que 100 mg por mais de duas semanas, considerar a interrupção do tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax).

Tabela 11. Redução de Dose pela Toxicidade durante o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax)

Dose na Interrupção	Dose de Retomada ^a
400 mg	300 mg
300 mg	200 mg
200 mg	100 mg
100 mg	50 mg
50 mg	20 mg
20 mg	10 mg

^a Continue a dose de retomada por uma semana antes de aumentar a dose.

Leucemia Mielóide Aguda

Realizar o monitoramento da contagem sanguínea de modo frequente através do grau das citopenias. O manejo de algumas reações adversas (vide itens “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**” e “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”) podem requerer a interrupção da dose ou a descontinuação permanente de VENCLEXTA[®] (venetoclax). A Tabela a seguir mostra as diretrizes de modificação de dose para toxicidades hematológicas.

Tabela 12. Modificações de dose recomendadas para toxicidades^a

Evento	Ocorrência	Ação
Toxicidades Hematológicas		
Neutropenia de grau 4, com ou sem febre ou infecção; ou trombocitopenia de Grau	Ocorrência antes de atingir a remissão	Transfusão de hemoderivados, administrar antimicrobianos profiláticos

<p>4 (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)</p>		<p>e terapêuticos, conforme indicação clínica.</p> <p>Na maioria dos casos, VENCLEXTA[®] (venetoclax) e o agente hipometilante, ou ciclos de citarabina em baixa dose, não devem ser interrompidos devido à citopenias, até que se atinja a remissão.</p>
	<p>Primeira ocorrência após atingir a remissão e com duração de pelo menos 7 dias</p>	<p>Atrasar o ciclo de tratamento subsequente de VENCLEXTA[®] (venetoclax) e o agente hipometilante ou citarabina em baixa dose e monitorar a contagem sanguínea.</p> <p>O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) pode ser administrado se clinicamente indicado para neutropenia. Uma vez que a toxicidade tenha sido resolvida para Graus 1 ou 2, a terapia com VENCLEXTA[®] (venetoclax) pode ser retomada na mesma dose em combinação com agente hipometilante ou citarabina em baixa dose.</p>
	<p>Ocorrências subsequentes em ciclos após atingir a remissão e com duração de 7 dias ou mais</p>	<p>Atrasar o ciclo de tratamento subsequente de VENCLEXTA[®] (venetoclax) e agente hipometilante ou citarabina em baixa dose e monitorar as contagens sanguíneas.</p> <p>O G-CSF pode ser administrado se clinicamente indicado para neutropenia. Uma vez que a toxicidade tenha sido</p>

		resolvida para Grau 1 ou 2, a terapia com VENCLEXTA [®] (venetoclax) pode ser retomada na mesma dose e a duração reduzida em 7 dias para cada ciclo subsequente.
^a As reações adversas foram classificadas usando a classificação NCI CTCAE versão 4.0		

Alteração da Dose pelo uso de Inibidores da CYP3A

O uso concomitante de VENCLEXTA[®] (venetoclax) com inibidores fortes ou moderados da CYP3A aumentou a exposição de venetoclax (ex: C_{max} e AUC) podendo aumentar o risco de SLT no início ou durante a fase de escalonamento de dose.

Em pacientes com LLC, o uso concomitante de VENCLEXTA[®] (venetoclax) e um inibidor forte da CYP3A é contraindicado no início e durante a fase de escalonamento de dose (veja em “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Em todos os pacientes, se um inibidor da CYP3A deve ser utilizado, siga as recomendações para gerenciar as interações medicamentosas que são apresentadas na Tabela a seguir. Monitorar de perto os pacientes para quaisquer sinais de toxicidade (veja em “Alteração da dose baseado em toxicidades”).

A mesma dose de VENCLEXTA[®] (venetoclax) deve ser retomada entre 2 e 3 dias após a interrupção do inibidor da CYP3A (veja em “Alteração de Dose baseado na toxicidade” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Tabela 13. Gerenciamento do potencial de interações de VENCLEXTA[®] (venetoclax) com Inibidores da CYP3A

Inibidores	Início e Fase de Escalonamento de Dose		Dose diária constante (Após fase de Escalonamento de Dose) ^a
Inibidor forte da CYP3A	LLC	Contraindicado	Reduzir a dose de VENCLEXTA [®] (venetoclax) para 100 mg ou menos
	LMA	Dia 1 – 10mg Dia 2 – 20mg Dia 3 – 50mg Dia 4 – 100 mg ou menos	
Inibidor moderado da CYP3A	Reduzir a dose de VENCLEXTA [®] (venetoclax) em até 50%		
^a Nos pacientes com LLC, evitar o uso concomitante de VENCLEXTA [®] (venetoclax) com inibidores fortes ou moderados de CYP3A. Considere medicamentos alternativos ou reduza a dose de VENCLEXTA [®] (venetoclax) conforme descrito na Tabela 13.			

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência durante os estudos clínicos em LLC

A segurança de VENCLEXTA[®] (venetoclax) baseia-se em dados obtidos de 352 pacientes tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em dois estudos clínicos de Fase 2 (M13-982 e M12-032) e um de Fase 1 (M12-175). Os estudos envolviam pacientes com LLC tratados previamente, incluindo 212 pacientes com a deleção 17p e 148 pacientes que apresentaram falha com inibidor da via do receptor de célula B. Os pacientes foram tratados com 400 mg de VENCLEXTA[®] (venetoclax) em monoterapia uma vez ao dia após o período de escalonamento de dose.

As reações adversas graves mais frequentemente relatadas ($\geq 2\%$) que não foram relacionadas à progressão da doença foram pneumonia e neutropenia febril. Interrupções do tratamento devido a eventos adversos não relacionadas à progressão da doença ocorreram em 9% dos pacientes.

Reduções de dose devido aos eventos adversos ocorreram em 13% dos pacientes. As interrupções da dose devido a eventos adversos ocorreram em 36% dos pacientes. Dos eventos adversos mais frequentes ($\geq 4\%$), a neutropenia foi o evento adverso identificado que levou a reduções de dose ou interrupções (5% e 4%, respectivamente).

As reações adversas são apresentadas por órgão de sistema e por frequência. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de severidade.

As reações adversas identificadas em 3 ensaios com pacientes com LLC previamente tratados utilizando um agente único, VENCLEXTA[®] (venetoclax) em monoterapia são apresentadas abaixo:

- Alterações no sistema sanguíneo e linfático

Reação muito comum ($\geq 1/10$): neutropenia^a, anemia^b, linfopenia^c (considerada uma reação adversa baseada no mecanismo de ação).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): neutropenia febril.

- Alterações gastrointestinais

Reação muito comum ($\geq 1/10$): diarreia, vômito, náusea, constipação.

- Alterações gerais e condições do local de aplicação

Reação muito comum ($\geq 1/10$): fadiga.

- Infecções e infestações

Reação muito comum ($\geq 1/10$): infecção do trato respiratório superior, pneumonia.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): infecção do trato urinário.

- Investigações

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): aumento da creatinina no sangue

- Alterações no metabolismo e nutrição^d

Reação muito comum ($\geq 1/10$): hipercalemia^e hiperfosfatemia^f, hipocalcemia^g.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$): Síndrome da Lise Tumoral^h, hiperuricemiaⁱ.

a Neutropenia: diminuição da contagem de neutrófilos (glóbulos brancos responsáveis pela defesa do organismo).

b Anemia: diminuição de hemoglobina

c Linfopenia: diminuição da contagem de linfócitos

d Reações adversas para este sistema corporal são relatadas para pacientes que seguiram o esquema de escalonamento de dose de 05 semanas e profilaxia de SLT e monitoramento de dose descrito na seção “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

e Hipercalemia: aumento de potássio no sangue.

f Hiperfosfatemia: aumento do fósforo no sangue.

g Hipocalcemia: diminuição do cálcio no sangue.

h reportados como evento de Síndrome da Lise Tumoral.

i Hiperuricemia: aumento de ácido úrico no sangue.

Experiência durante os estudos clínicos em LMA

A segurança de VENCLEXTA[®] (venetoclax) (dose diária de 400 mg) em combinação com agentes hipometilantes (azacitidina [n=84] ou decitabina [n=31]) e VENCLEXTA[®] (venetoclax) (dose diária de 600 mg) em combinação com citarabina em baixa dose (n=82) é baseada em dois estudos não randomizados de pacientes com LMA recém-diagnosticados (vide item “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).

A duração média da exposição de pacientes em tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina e decitabina foi de 6,4 meses (intervalo: 0,1 a 31,9 meses) e 5,7 meses (intervalo: 0,5 a 35,8 meses), respectivamente.

A duração média da exposição em pacientes em tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose foi de 4,2 meses (intervalo: 0,2 a 29,2 meses).

As taxas de mortalidade de 30 e 60 dias observadas com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina foram de 2,4% (2/84) e 8,3% (7/84), respectivamente.

As taxas de mortalidade de 30 e 60 dias observadas com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com decitabina foram de 6,5% (2/31) e 9,7% (3/31), respectivamente.

As taxas de mortalidade de 30 e 60 dias observadas com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose foram de 6,1% (5/82) e 14,6% (12/82), respectivamente

Estudo M14-358

Em combinação com azacitidina

As reações adversas mais frequentes ($\geq 30\%$) de qualquer grau foram náusea, diarreia, trombocitopenia, constipação, neutropenia, edema periférico, neutropenia febril, vômitos e fadiga e pneumonia.

Eventos adversos graves foram relatados em 73% dos pacientes. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 5\%$) foram neutropenia febril e pneumonia.

Descontinuação devido a eventos adversos ocorreu em 19% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção do tratamento ($\geq 2\%$) foram neutropenia febril e pneumonia.

Interrupções de dosagem devido a eventos adversos ocorreram em 61% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose ($\geq 2\%$) foram neutropenia febril, contagem de neutrófilos diminuída, neutropenia, pneumonia e trombocitopenia.

Reduções de dose devido a reações adversas ocorreram em 10% dos pacientes. A reação adversa mais frequente que levou à redução da dose ($\geq 2\%$) foi diminuição da contagem de neutrófilos.

As reações adversas são apresentadas por órgão de sistema e por frequência. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de severidade.

As reações adversas notificadas em pacientes recém-diagnosticados com AML recebendo VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina são apresentadas abaixo.

- Alterações no sistema sanguíneo e linfático

Reação muito comum : trombocitopenia^a, neutropenia^b, neutropenia febril, anemia^c.

- Alterações gastrointestinais

Reação muito comum : constipação, diarreia, náusea, vômito.

- Alterações gerais e condições do local de aplicação

Reação muito comum : edema periférico, fadiga.

- Infecções e infestações

Reação muito comum : pneumonia^d.

Reação comum : bacteremia, sepse.

^a Trombocitopenia: diminuição na contagem de plaquetas.

^b Neutropenia: diminuição da contagem de neutrófilos (glóbulos brancos responsáveis pela defesa do organismo).

^c Anemia: diminuição de hemoglobina

^d Pneumonia: pneumonia atípica / consolidação pulmonar / *Pneumocystis jirovecii* pneumonia / pneumonia influenza / pneumonia legionela / pneumonia estreptocócica / pneumonia fúngica / pneumonia viral respiratória sincicial / pneumonia por klebsiella / infecção pulmonar / pneumonia micobacteriana atípica.

Em combinação com decitabina

As reações adversas mais frequentes ($\geq 30\%$) de qualquer grau foram trombocitopenia, neutropenia febril, náusea, constipação, fadiga, pneumonia, diarreia, neutropenia, vômitos e edema periférico.

Eventos adversos graves foram relatados em 77% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes ($\geq 5\%$) foram neutropenia febril, pneumonia, bacteremia e sepse.

Descontinuação devido a eventos adversos ocorreu em 23% dos pacientes. A reação adversa mais frequente que levou à interrupção do tratamento ($\geq 5\%$) foi pneumonia.

Interrupções de dosagem devido a eventos adversos ocorreram em 55% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose ($\geq 5\%$) foram neutropenia febril, contagem de neutrófilos diminuída e pneumonia.

Reduções de dose devido a eventos adversos ocorreram em 6% dos pacientes. Nenhum evento foi relatado para mais de um paciente.

As reações adversas são apresentadas por órgão de sistema e por frequência. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de severidade.

As reações adversas notificadas em pacientes recém-diagnosticados com AML recebendo VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com decitabina são apresentadas abaixo.

- Alterações no sistema sanguíneo e linfático

Reação muito comum: trombocitopenia^a, neutropenia^b, neutropenia febril, anemia^c.

- Alterações gastrointestinais

Reação muito comum: constipação, diarreia, náusea, vômito.

- Alterações gerais e condições do local de aplicação

Reação muito comum: edema periférico, fadiga.

- Infecções e infestações

Reação muito comum: bacteremia, pneumonia^d, sepse.

^a Trombocitopenia: diminuição na contagem de plaquetas.

^b Neutropenia: diminuição da contagem de neutrófilos (glóbulos brancos responsáveis pela defesa do organismo).

^c Anemia: diminuição de hemoglobina

^d Pneumonia: pneumonia atípica / consolidação pulmonar / *Pneumocystis jirovecii* pneumonia / pneumonia influenza / pneumonia legionela / pneumonia estreptocócica / pneumonia fúngica / pneumonia viral respiratória sincicial / pneumonia por klebsiella / infecção pulmonar / pneumonia micobacteriana atípica.

Anormalidades Laboratoriais

A Tabela a seguir descreve as anormalidades laboratoriais comuns relatadas durante todo o período de tratamento. Anormalidades laboratoriais essas que eram novas ou que agravaram desde o início do tratamento.

Tabela 14. Anormalidades laboratoriais novas ou que se agravam com VENCLEXTA[®] (venetoclax). Relatado em $\geq 40\%$ (qualquer grau) ou $\geq 10\%$ (grau 3 ou 4) dos pacientes com LMA tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante.

Anormalidade Laboratorial	VENCLEXTA [®] (venetoclax) em combinação com azacitidina		VENCLEXTA [®] (venetoclax) em combinação com decitabina	
	Todos os Graus ^a (%) N=84	Grau 3 ou 4 ^b (%) N=84	Qualquer Grau ^a (%) N=31	Grau 3 ou 4 ^b (%) N=31
Hematologia				
Diminuição absoluta na contagem de neutrófilos	100	98	100	100
Diminuição absoluta na contagem de glóbulos brancos totais	100	99	97	97
Diminuição na contagem de plaquetas	91	81	86	76
Diminuição absoluta na contagem de linfócitos	89	75	100	81
Diminuição de hemoglobina	56	56	68	65
Parâmetros bioquímicos do sangue				
Glicose alta	75	12	77	0
Cálcio baixo	61	8	87	3
Albumina baixa	55	5	48	6
Potássio baixo	51	7	48	6
Sódio baixo	50	8	52	3
Fosfato inorgânico baixo	49	19	26	6

Bilirrubina total alta	48	8	32	10
Magnésio baixo	29	0	45	3
^a Inclui anormalidades laboratoriais novas ou que agravam-se, ou agravam-se a partir de uma linha de base desconhecida.				

M14-387

Em combinação com citarabina em baixa dose

As reações adversas mais frequentes ($\geq 30\%$) de qualquer grau foram náusea, trombocitopenia, diarreia, neutropenia, neutropenia febril, fadiga, constipação e vômitos. Eventos adversos graves foram relatados em 91% dos pacientes. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 5\%$) foram neutropenia febril, pneumonia e sepse. Descontinuação devido a eventos adversos ocorreram em 29% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção do tratamento ($\geq 2\%$) foram trombocitopenia e sepse.

Interrupções de dosagem devido a eventos adversos ocorreram em 55% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose ($\geq 2\%$) foram trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, vômitos, pneumonia e sepse.

Reduções de dose devido a eventos adversos ocorreram em 7% dos pacientes. A reação adversa mais frequente que levou a reduções de dose ($\geq 2\%$) foi a trombocitopenia.

As reações adversas são apresentadas por órgão de sistema e por frequência. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de severidade.

As reações adversas notificadas em pacientes recém-diagnosticados com AML recebendo VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose são apresentadas abaixo.

- Alterações no sistema sanguíneo e linfático

Reação muito comum: trombocitopenia^a, neutropenia^b, neutropenia febril, anemia^c.

- Alterações gastrointestinais

Reação muito comum: constipação, diarreia, náusea, vômito.

- Alterações gerais e condições do local de aplicação

Reação muito comum: fadiga.

- Infecções e infestações

Reação muito comum: pneumonia^d, sepse.

^a Trombocitopenia: diminuição na contagem de plaquetas.

^b Neutropenia: diminuição da contagem de neutrófilos (glóbulos brancos responsáveis pela defesa do organismo).

^c Anemia: diminuição de hemoglobina

^d Pneumonia: pneumonia atípica / consolidação pulmonar / *Pneumocystis jirovecii* pneumonia / pneumonia influenza / pneumonia legionela / pneumonia estreptocócica / pneumonia fúngica / pneumonia viral respiratória sincicial / pneumonia por klebsiella / infecção pulmonar / pneumonia micobacteriana atípica.

Anormalidades Laboratoriais

A Tabela a seguir descreve as anormalidades laboratoriais comuns relatadas durante todo o período de tratamento. Anormalidades laboratoriais essas que eram novas ou que agravaram desde o início do tratamento.

Tabela 15. Anormalidades laboratoriais novas ou que se agravam com VENCLEXTA[®] (venetoclax). Relatado em $\geq 40\%$ (qualquer grau) ou $\geq 10\%$ (grau 3 ou 4) dos pacientes com LMA tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose.

Anormalidade Laboratorial	Todos os Graus ^a (%) N=82	Grau 3 ou 4 ^a (%) N=82
Hematologia		
Diminuição na contagem de plaquetas	98	95
Diminuição absoluta na contagem de neutrófilos	97	94
Diminuição absoluta na contagem de glóbulos brancos totais	96	95
Diminuição absoluta na contagem de linfócitos	95	65
Diminuição de hemoglobina	63	62
Parâmetros bioquímicos do sangue		

Glicose alta	84	12
Cálcio baixo	82	15
Sódio baixo	63	11
Bilirrubina total alta	63	9
Albumina baixa	63	9
Potássio baixo	60	20
Fosfato inorgânico baixo	55	23
Magnésio baixo	45	1
Fosfato alcalino baixo	41	1
^a Inclui anormalidades laboratoriais novas ou que agravam-se, ou agravam-se a partir de uma linha de base desconhecida.		

Importantes Reações Adversas

Síndrome da Lise Tumoral (SLT)

A Síndrome da Lise Tumoral é um importante risco identificado quando se inicia a terapia com VENCLEXTA[®] (venetoclax).

- Leucemia Linfocítica Crônica

Nos estudos clínicos iniciais de Fase I para determinação de dose, pacientes que tiveram uma fase de escalonamento de dose mais curta (2-3 semanas) e dose inicial mais alta, a incidência de SLT foi de 13% (10/77; 5 SLT laboratoriais; 5 SLT clínicas), incluindo dois eventos fatais e três eventos de insuficiência renal aguda, com um paciente necessitando de diálise.

O risco da SLT foi reduzido após a revisão do regime de dose e alteração para medidas de profilaxia e monitoramento (veja em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). Nos estudos clínicos de venetoclax, pacientes com qualquer nódulo linfático com medida ≥ 10 cm ou com uma CAL $\geq 25 \times 10^9/L$ e qualquer nódulo linfático com medida ≥ 5 cm foram hospitalizados para permitir uma hidratação mais intensiva e monitoramento no primeiro dia da dose de 20 mg e 50 mg durante a fase de escalonamento de dose.

Em 168 pacientes com LLC iniciando com uma dose diária de 20 mg e aumentando por mais de 05 semanas até uma dose diária de 400 mg, a taxa de SLT foi de 2%. Todos os eventos foram de SLT laboratorial (anormalidades laboratoriais que se reuniram em ≥ 2 dos seguintes critérios no prazo de 24 horas de cada um: potássio > 6 mmol/L, ácido úrico > 476 $\mu\text{mol/L}$, cálcio $< 1,75$ mmol/L ou fósforo $> 1,5$ mmol/L ou quando reportados como eventos de SLT) e ocorreram em pacientes que tinham um nódulo linfático com medida ≥ 5 cm e/ou com uma CAL $\geq 25 \times 10^9/L$. Todos os eventos foram resolvidos no prazo de 5 dias. Nestes pacientes não foram observados eventos de SLT com consequências clínicas

tais como insuficiência renal aguda, arritmias cardíacas ou morte súbita e/ou convulsões. Todos os pacientes tiveram uma CrCl \geq 50 mL/min.

- Leucemia Mieloide Aguda

Em combinação com azacitidina ou decitabina (M14-358)

Não foram reportados eventos laboratoriais ou clínicos de SLT com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina ou decitabina com a implementação do cronograma de escalonamento de dose em adição às medidas padrão de profilaxia e monitoramento.

Em combinação com citarabina em baixa dose (M14-387)

A incidência de SLT foi de 2,4% (2/82) com VENCLEXTA[®] (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose com a implementação do cronograma de escalonamento de dose em adição às medidas padrão de profilaxia e monitoramento. Todos os eventos de SLT foram laboratoriais, não houve relatos de eventos clínicos e todos os pacientes foram capazes de atingir a dose alvo.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses diárias de até 1.200 mg de VENCLEXTA[®] (venetoclax) foram avaliadas em estudos clínicos. Não há nenhuma experiência de superdosagem nos estudos clínicos. Se uma superdose for suspeita, o tratamento deve consistir em medidas gerais de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1. 9860.0014

Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini
CRF-SP nº 24762

Fabricado por:
AbbVie Ireland NL B.V.
Sligo – Irlanda

Embalado por:
AbbVie Inc.
1 N Waukegan Road - Illinois - EUA

abbvie

Importado por:

AbbVie Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP

CNPJ: 15.800.545/0001-50

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br



BU06

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 14/01/2019.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/10/2018	0959067/18-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	1457216166	MEDICAMENTO NOVO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	09/07/2018	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7
04/10/2018	0965328187	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2018	0965328187	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2018	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com



									X 7
05/10/2018	0968473185	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/10/2018	0968473185	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/10/2018	VP – Itens 4 e 6 VPS – Itens 3, 5, 6 e 8.	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7
27/11/2018	1119285182	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2018	1119285182	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2018	VP – Itens 4 e 6 VPS – Itens 3, 5, e 9.	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com



									X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7
30/01/2019	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2018	1017652/18-7	11121 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	14/01/2019	VP – Itens 1, 2, 3, 4, 6 e 8 VPS – Itens 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 9.	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com