

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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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 Mieloide 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 Mieloide Aguda (LMA) e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é um tipo de câncer que afeta os glóbulos brancos, chamados linfócitos B, e os linfonodos. Na LLC, os linfócitos B se multiplicam mais rapidamente e vivem por mais tempo, de modo que há muitos deles no sangue.

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é um câncer das células precursoras mieloides do sangue (blastos mieloides). As alterações nestas células impedem que os blastos mieloides se tornem células sanguíneas maduras. Como resultado, há um acúmulo de explosões imaturas na medula e no sangue. Por sua vez, há muito poucos glóbulos vermelhos, plaquetas e granulócitos (tipo de glóbulo branco).

VENCLEXTA[®] (venetoclax) pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da célula de linfoma B (Bcl-2). VENCLEXTA[®] (venetoclax) funciona bloqueando esta proteína no corpo. Esta é uma proteína que ajuda as células cancerosas a sobreviverem. O bloqueio desta proteína ajuda a matar e reduzir o número de células cancerosas. Ele também retarda o agravamento (piora) da doença.

A superexpressão da Bcl-2 tem sido demonstrada em várias doenças malignas do sangue e tumores sólidos, e tem sido implicada como um fator de resistência para determinados agentes terapêuticos. VENCLEXTA[®] (venetoclax) se liga diretamente à Bcl-2, ativando a morte celular programada, chamada de apoptose.

Seu médico dará a orientação necessária com relação ao tempo médio estimado para o início da ação terapêutica do medicamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em pacientes com LLC, VENCLEXTA[®] (venetoclax) não deve ser administrado em combinação a outros medicamentos que inibam fortemente a enzima do fígado CYP3A, no início do tratamento e durante a fase de escalonamento de dose (veja em “4. O QUE

DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas” e “6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções:

- Síndrome da Lise Tumoral (SLT)

Pacientes com uma elevada carga tumoral (quantidade de células cancerosas no corpo), apresentaram SLT quando tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax), um evento adverso grave que pode levar à morte. A SLT é causada pela ruptura rápida das células cancerosas. Quando as células cancerosas são destruídas, libertam o seu conteúdo, conduzindo a níveis elevados de certas substâncias químicas (por exemplo, ácido úrico, potássio, fósforo) no sangue. Altos níveis destas substâncias podem causar sérios danos aos rins e a outros órgãos, podendo levar à insuficiência renal ou morte súbita. As alterações no sangue que podem levar a SLT podem não ter sintomas. É muito importante realizar exames de sangue, a fim de tratar e prevenir a SLT. Os sintomas que podem estar associados com a morte celular rápida ou a SLT são: febre, calafrios, náuseas, vômitos, confusão, falta de ar, convulsão, arritmia cardíaca, urina escura ou turva, cansaço pouco comum, dor muscular e desconforto nas articulações. Se você notar qualquer um destes sintomas, contate o seu médico imediatamente.

Antes de começar a utilizar VENCLEXTA[®] (venetoclax), o seu médico fará exames de sangue e um exame (por exemplo, uma tomografia computadorizada) para determinar o risco de SLT. É importante manter os agendamentos programados para exames de sangue. Para ajudar a evitar a SLT, beber 06 a 08 copos (aproximadamente 1,5 a 2 litros) de água por dia, especialmente a partir dos dois dias anteriores e no dia da sua primeira dose de VENCLEXTA[®] (venetoclax), e a cada vez que a dose for aumentada.

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 exigem 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 estão em maior risco de SLT quando o tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax) é iniciado. Uma função renal reduzida aumenta ainda mais este risco. O médico deve avaliar os pacientes quanto ao risco de SLT e pode dar-lhe medicamentos para ajudar a prevenir a SLT. O seu médico pode interná-lo antes do início do tratamento para a administração de fluídos por via intravenosa (IV), realizar exames de sangue e verificar se há SLT. O médico deve monitorar a composição sanguínea e gerenciar prontamente as anormalidades. O médico poderá interromper a dose se for necessário ou empregar medidas mais intensivas (hidratação intravenosa, monitoramento frequente e hospitalização) com o aumento global do risco (veja em “**6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

O uso concomitante de VENCLEXTA[®] (venetoclax) e um inibidor forte ou moderado da CYP3A aumentam a exposição de venetoclax e podem aumentar o risco de SLT no início e durante a fase de escalonamento de dose (veja em “**6. COMO DEVO USAR ESTE**

MEDICAMENTO? – Posologia e “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas”).

Além disso, os inibidores da P-gp podem aumentar a exposição ao venetoclax (veja em “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas”).

- Neutropenia

Foi apresentada neutropenia (diminuição do número de neutrófilos, glóbulos brancos responsáveis pela defesa do organismo) de grau 3 ou 4 em pacientes tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) (veja em “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”). 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 subseqüentes da terapia. Durante todo o período do tratamento, os exames de sangue completos devem ser monitorados pelo seu médico. 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 “6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? – Posologia, 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas”).

- 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 para 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 gestação. 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 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).

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.

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 desses animais. 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.

- Uso em idosos

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

- Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos 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.

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.

- Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

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.

Interações medicamentosas:

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

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

- Inibidores da CYP3A

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

A coadministração 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 AUC₂₄ do venetoclax foi 90% e 144% maior, respectivamente

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, dronedarona, eritromicina, fluconazol, verapamil) a administração deve ser realizada de acordo com a Tabela 05. Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais de toxicidade ao VENCLEXTA[®] (venetoclax). (veja em “**6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? – Posologia**”).

Retome a dose usual de VENCLEXTA[®] (venetoclax) de 2 a 3 dias após a descontinuação do uso dos inibidores da CYP3A (veja em “**6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? – Posologia**”).

Produtos a base de toranja (grapefruit), laranja-azedada 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%.

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 .

- 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-medicamento 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).

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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 o 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso:

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. O paciente deve administrar os 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. Beba bastante água (06 a 08 copos ou 1,5 a 2L) durante todos os dias de tratamento com VENCLEXTA[®] (venetoclax), especialmente nos dois dias anteriores (Dia de Preparo 1 e Dia de Preparo 2) 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”.

Não coma ou tome suco de toranja (grapefruit), laranja-azeda (inclusive geleia) e carambola enquanto estiver usando VENCLEXTA[®] (venetoclax). Estes produtos podem aumentar a quantidade de venetoclax no sangue.

Posologia:

Leucemia Linfocítica Crônica

VENCLEXTA[®] (venetoclax) é um medicamento de uso crônico e a duração do tratamento será de acordo com cada paciente. O seu médico indicará a duração do tratamento. Sempre tome o seu medicamento exatamente de acordo com as orientações de seu médico.

Você iniciará o tratamento com uma pequena dose de VENCLEXTA[®] (venetoclax) por uma semana e gradualmente, seu médico aumentará a dose nas quatro semanas seguintes até a dose padrão completa. Tome a sua dose com a primeira refeição do dia e sempre no mesmo horário.

Se você estiver tomando medicamentos que podem ter interação com VENCLEXTA[®] (venetoclax), o seu médico pode optar por reduzir a dose inicial. Informe o seu médico sobre qualquer medicamento que você esteja, ou possa estar tomando.

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, durante o 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 01. 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 comprimido de 50 mg)
03	100 mg (01 comprimido de 100 mg)
04	200 mg (02 comprimidos de 100 mg)
A partir da Semana 05	400mg (04 comprimidos de 100 mg)

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 (Tabela 02). Iniciar o agente hipometilante ou citarabina em baixa dose no Dia 1.

Tabela 02. Cronograma de dosagem 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.

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

Pacientes tratados com VENCLEXTA[®] (venetoclax) podem desenvolver SLT. Consulte a seção apropriada abaixo 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 pelo seu médico, já nas primeiras 06-08 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 [$CA\geq 25 \times 10^9/L$]) 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).

O médico deve realizar avaliações da carga tumoral, incluindo avaliação radiográfica (por exemplo, tomografia computadorizada). Avaliações da composição sanguínea (creatinina, ácido úrico, potássio, fósforo e cálcio) 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 pelo seu médico. 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 mantêm 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 preexistentes. 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.

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 inicial 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 necessário a interrupção e/ou redução da dose pelo seu médico. 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 **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? – Posologia, Avaliação do Risco de Síndrome da Lise Tumoral (SLT) e Profilaxia para a Síndrome da Lise Tumoral**”).

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

Se o paciente apresentar alterações na composição sanguínea que sugerem a SLT, o médico deverá 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. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – 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-CSF), 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 2 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 03. 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
-------	-------

^aContinue 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 “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**”) 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 04. 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 4 (vide item “ 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ”)	Ocorrência antes de atingir a remissão	Transfusão de hemoderivados, administrar antimicrobianos profiláticos e terapêuticos, conforme indicação clínica. 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.
	Primeira ocorrência após atingir a remissão e com duração de pelo menos 7 dias	Atrasar o ciclo de tratamento subsequente de VENCLEXTA [®] (venetoclax) e o agente hipometilante ou citarabina em baixa dose e monitorar a contagem sanguínea. 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.
	Ocorrências subsequentes em ciclos após atingir a remissão e com duração de 7 dias ou mais	Atrasar o ciclo de tratamento subsequente de VENCLEXTA [®] (venetoclax) e agente hipometilante ou citarabina em baixa dose e monitorar as contagens sanguíneas. O G-CSF pode ser administrado se clinicamente indicado para neutropenia. Uma vez que a toxicidade tenha sido 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 “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

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 05. Monitorar de perto os pacientes para quaisquer sinais de toxicidade (veja em “**Alteração da Dose por outras 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 da Dose por outras toxicidades**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas**”).

Tabela 05. 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 05.			

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você se 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 você se esquecer de tomar uma dose por mais de 08 horas do horário em que normalmente toma, entre em contato com o seu médico. A dose esquecida NÃO deverá ser tomada, retomando o esquema de administração no dia seguinte, de acordo com o escalonamento de dose e o horário habitual.

Se você 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.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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 e um de Fase 1. 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 à 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 (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia^a, anemia^b, linfopenia^c.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia febril.

- Alterações gastrointestinais

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia, vômito, náusea, constipação.

- Alterações gerais e condições do local de aplicação

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): fadiga.

- Infecções e infestações

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecção do trato respiratório superior, pneumonia.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecção do trato urinário.

- Investigações

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento da creatinina no sangue.

- Alterações no metabolismo e nutrição^d

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipercalemia^e, hiperfosfatemia^f, hipocalcemia^g.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): 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 “6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - Posologia”.

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.

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 (bactérias na corrente sanguínea), 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 (bactérias na corrente sanguínea), 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 06: 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.

	VENCLEXTA [®] (venetoclax) em combinação com azacitidina		VENCLEXTA [®] (venetoclax) em combinação com decitabina	
Anormalidade Laboratorial	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 07. 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	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 anomalias 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 “6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - Modo de uso”). 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 ≥ 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, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Doses diárias de até 1200 mg de VENCLEXTA[®] (venetoclax) foram avaliadas em estudos clínicos. Não há nenhuma experiência de superdosagem nos estudos clínicos. Se uma superdosagem for suspeita, o tratamento deve consistir em medidas gerais de suporte.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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

Importado por:
AbbVie Farmacêutica Ltda.

abbvie

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