

abbvie

**VENCLEXTA<sup>®</sup>**  
**(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<sup>®</sup>**

**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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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?

VENCLEXTA<sup>®</sup> (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.

### 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.

VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax) pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da célula de linfoma B (Bcl-2). VENCLEXTA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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?

VENCLEXTA<sup>®</sup> (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 LLC tratados anteriormente, e com uma elevada carga tumoral (quantidade de células cancerosas no corpo), apresentaram SLT quando tratados com VENCLEXTA<sup>®</sup>

(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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax), e a cada vez que a dose for aumentada.

VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax) pode causar uma rápida redução do tumor e, portanto, representa um risco para SLT durante as primeiras cinco semanas da 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax) é iniciado. Uma função renal reduzida (CrCl < 80 mL/min) 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax) (veja em “**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**”). 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<sup>®</sup> (venetoclax) não foram estudadas. Vacinas vivas não devem ser administradas durante e após o tratamento com VENCLEXTA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax). Mulheres com potencial reprodutivo devem usar um contraceptivo efetivo durante todo o tratamento com VENCLEXTA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax).

**Gravidez:** VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax) não deve ser utilizado durante a gravidez. Não existem dados adequados e bem controlados sobre o uso de VENCLEXTA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax).

**- Uso em crianças**

A segurança e eficácia de VENCLEXTA<sup>®</sup> (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 ( $\geq 65$  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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax) na habilidade de dirigir ou operar máquinas. VENCLEXTA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax) e o abuso ou dependência de drogas.

**Interações medicamentosas:**

**- Efeitos de outros medicamentos em VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax)**

VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax) é predominantemente metabolizado pela enzima CYP3A4.

**- Inibidores da CYP3A**

A coadministração de cetoconazol aumentou a C<sub>max</sub> de venetoclax em 130% e a AUC<sub>0-24</sub> em 540%.

A coadministração de ritonavir aumentou a C<sub>max</sub> de venetoclax em 140% e a AUC em 690%.

O uso concomitante de VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax) com um forte inibidor da CYP3A (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) é contraindicado no início e durante a fase de escalonamento de dose.

O uso concomitante de inibidores moderados da CYP3A (por exemplo, ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamil) com VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax) deve ser

evitado no início e durante a fase de escalonamento de dose. Tratamentos alternativos devem ser considerados. Se um inibidor moderado da CYP3A deve ser usado, a iniciação e a fase de escalonamento de dose de VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax) devem ser reduzidas em no mínimo 50%. Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais de toxicidade ao VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax). (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<sup>®</sup> (venetoclax), uma vez que contém inibidores da CYP3A.

Para os pacientes que completaram a fase de escalonamento de dose e estão na dose diária de manutenção, estes devem reduzir a dose de VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax) em no mínimo 50% quando um inibidor moderado da CYP3A for utilizado e em no mínimo 75% no caso de um inibidor forte da CYP3A. Retome a dose usual de VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax) de 2 a 3 dias após a descontinuação do uso dos inibidores da CYP3A (veja em “**6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? – Posologia**”).

**- 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  $AUC_{\infty}$  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  $AUC_{\infty}$  para 71%. O uso de VENCLEXTA<sup>®</sup> (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  $AUC_{\infty}$  em 35%. Não é necessário ajuste de dose quando o venetoclax é coadministrado com azitromicina.

**- Efeitos de VENCLEXTA<sup>®</sup> (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  $AUC_{\infty}$  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<sup>®</sup> (venetoclax) com digoxina resultou em um aumento de 35% na  $C_{max}$  de digoxina e um aumento de 9% na  $AUC_{\infty}$  de digoxina. Portanto, a coadministração de substratos P-gp de índice terapêutico

estreito (por exemplo, digoxina, everolimo e sirolimo) com VENCLEXTA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax) com água e durante as refeições, preferencialmente sempre no mesmo horário do dia. VENCLEXTA<sup>®</sup>



(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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax), e a cada vez que a dose for aumentada.

**Beba bastante água durante a administração de VENCLEXTA<sup>®</sup> (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-azedada (inclusive geleia) e carambola enquanto estiver usando VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax). Estes produtos podem aumentar a quantidade de venetoclax no sangue.

**Posologia:**

VENCLEXTA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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**

Semana	Dose Diária de VENCLEXTA <sup>®</sup> (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)

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

VENCLEXTA<sup>®</sup> (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 [CAL  $\geq 25 \times 10^9/L$ ]) tem um risco elevado de SLT quando o tratamento com VENCLEXTA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax).

**Profilaxia para a Síndrome da Lise Tumoral:**

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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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.

#### **Alteração da Dose Baseada na Toxicidade:**

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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax), após a interrupção devido à SLT, siga as instruções em **“Profilaxia para a Síndrome da Lise Tumoral”**.

#### **- Alteração da Dose por outras toxicidades**

Interromper o tratamento com VENCLEXTA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (venetoclax).

**Tabela 02. Redução de Dose pela Toxicidade durante o tratamento com VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax)**

Dose na Interrupção	Dose de Retomada <sup>a</sup>
400 mg	300 mg
300 mg	200 mg
200 mg	100 mg
100 mg	50 mg
50 mg	20 mg
20 mg	10 mg

<sup>a</sup> Continue a dose de retomada por uma semana antes de aumentar a dose.

#### **Alteração da Dose pelo uso de Inibidores da CYP3A**

O uso concomitante de VENCLEXTA<sup>®</sup> (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. O uso concomitante de VENCLEXTA<sup>®</sup> (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?**”).

Se um inibidor moderado da CYP3A deve ser utilizado, as doses iniciais e de escalonamento devem ser reduzidas por pelo menos 50%. Monitorar de perto os pacientes para quaisquer sinais de toxicidade (veja em “**Alteração da Dose por outras toxicidades**”).

Para os pacientes que completaram a fase de escalonamento de dose e estão em uma dose diária constante de VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax), reduzir a dose do medicamento por pelo menos 50% quando utilizado concomitantemente a inibidores moderados da CYP3A e por pelo menos 75% quando utilizado concomitantemente a inibidores fortes da CYP3A. Monitorar de perto os pacientes para quaisquer sinais de toxicidade. A mesma dose de VENCLEXTA<sup>®</sup> (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**”).

**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<sup>®</sup> (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**

A segurança de VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax) baseia-se em dados obtidos de 352 pacientes tratados com VENCLEXTA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>a</sup>, anemia<sup>b</sup>, linfopenia<sup>c</sup>.

**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<sup>d</sup>**

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

**Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** Síndrome da Lise Tumoral<sup>h</sup>, hiperuricemia<sup>i</sup>.

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.

**Importantes Reações Adversas**

**Síndrome da Lise Tumoral**

A Síndrome da Lise Tumoral é um importante risco identificado quando se inicia a terapia com VENCLEXTA<sup>®</sup> (venetoclax). 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  $\geq 10$  cm ou com uma CAL  $\geq 25 \times 10^9/L$  e qualquer nódulo linfático com medida  $\geq 5$  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  $\geq 2$  dos seguintes critérios no prazo de 24 horas de cada um: potássio  $> 6$  mmol/L, ácido úrico  $> 476$   $\mu$ 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  $\geq 5$  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.

**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<sup>®</sup> (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.  
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP  
CNPJ: 15.800.545/0001-50

abbvie

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**AbbVie Line**  
Central de Relacionamento  
**0800 022 2843**  
[www.abbvie.com.br](http://www.abbvie.com.br)



BU05

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/11/2018**





## 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 X 7

AbbVie Farmacêutica LTDA +55-11-3598-6651 +55-11-4573-5600

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

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

abbvie.com

abbvie.com



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	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2018	-	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, 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