



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3646-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 26 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-62796116-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-62796116-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A., solicita la aprobación de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VENCLETAX / VENETOCLAX Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VENETOCLAX 50 mg – 100 mg; aprobada por Certificado N° 58.111.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ABBVIE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VENCLETAX / VENETOCLAX Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VENETOCLAX 50 mg – 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-36119588-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-36119609-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.111, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-62796116-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.26 09:52:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.26 09:52:19 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO

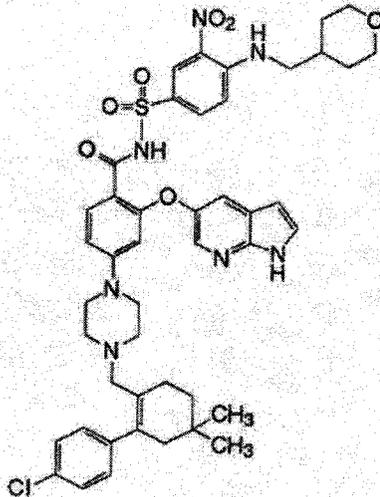
VENCLEXTA™

VENETOCLAX 10 mg, 50 mg y 100 mg - Comprimidos recubiertos

Vía de administración oral - Venta Bajo Receta Archivada

DESCRIPCIÓN:

Venetoclax es un inhibidor selectivo de la proteína BCL-2. Es un sólido de color amarillo claro a amarillo oscuro con la fórmula empírica $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$ y un peso molecular de 868,44. Venetoclax tiene una solubilidad acuosa muy baja. Venetoclax se describe químicamente como 4-({4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il}-N-{{3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida) y tiene la siguiente estructura química:



COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de VENCLEXTA 10 mg contiene: 10 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28 66,6 mg, Polisorbato 80 5,8 mg, Dióxido de silicio coloidal anhidro 1,9 mg, Fosfato cálcico dibásico anhidro 21,2 mg, Estearil fumarato sódico 0,5 mg, Opadry II 85F32450 Amarillo 4,2 mg* y Agua Purificada c.s.p.

* Opadry II 85F32450 Amarillo contiene: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350, Talco y Óxido de hierro amarillo E 172.

Cada comprimido recubierto de VENCLEXTA 50 mg contiene: 50 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28 333,4 mg, Polisorbato 80 29,2 mg, Dióxido de silicio coloidal anhidro 9,6 mg, Fosfato cálcico dibásico anhidro 106,2 mg, Estearil fumarato sódico 2,6 mg y Opadry II 85F97497 Beige 21,2 mg* y Agua Purificada c.s.p.

* Opadry II 85F97497 Beige contiene: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350, Talco y Óxido de hierro amarillo E 172, Óxido de hierro rojo y Óxido de hierro negro.

Cada comprimido recubierto de VENCLEXTA 100 mg contiene: 100 mg de Venetoclax. Excipientes: Copovidona K 28 666,6 mg, Polisorbato 80 58,3 mg, Dióxido de silicio coloidal anhidro 18,9 mg, Fosfato cálcico dibásico anhidro 212,3 mg, Estearil fumarato sódico 5,3 mg, Opadry II 85F32450 Amarillo 42,5 mg* y Agua Purificada c.s.p.

* Opadry II 85F32450 Amarillo contiene: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350, Talco y Óxido de hierro amarillo E 172

Nicolas Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

Maria Alejandra Bloor

IF-2018-66169768-APN-DICAM-ANMAT
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

INDICACIONES Y USOS

Leucemia linfocítica crónica

Venclexta está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o con linfoma linfocítico pequeño (LLP) con o sin delección 17p, que han recibido al menos una terapia previa.

Leucemia mieloide aguda

Venclexta está indicado en combinación con un agente hipometilante (azacitidina o decitabina) o en combinación con dosis bajas de citarabina para pacientes de 75 años o mayores, que han sido recientemente diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA), o pacientes que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia de inducción intensiva.

* Esta indicación se aprueba con una aprobación acelerada de FDA basado en las tasas de respuesta. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

Código ATC L01XX

DOSIS Y ADMINISTRACION

Régimen de dosis recomendado

Leucemia linfocítica crónica

Evaluar los factores específicos del paciente para el nivel de riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) y proporcionar hidratación profiláctica y anti-hiperuricémica a los pacientes antes de la primera dosis de VENCLEXTA para reducir el riesgo de SLT [ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones].

La dosis de VENCLEXTA deberá ser administrada de acuerdo con un esquema incremental semanal hasta llegar a la dosis diaria recomendada de 400 mg durante un periodo de 5 semanas como se muestra en la Tabla 1. El esquema de dosis incremental de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga tumoral (citorreducción) y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Instruir a los pacientes para ingerir los comprimidos de VENCLEXTA con una comida y agua a aproximadamente la misma hora cada día. Los comprimidos de VENCLEXTA deberán ser tragados enteros y sin masticar, moler o romper antes de tragarlos.

Tabla 1. Esquema de dosificación para la fase incremental

Semana	VENCLEXTA - Dosis diaria
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 y por encima de	400 mg

El pack inicial brinda las primeras 4 semanas de VENCLEXTA según el esquema incremental. Una vez que el esquema incremental se completa, la dosis de 400 mg es suministrada en frascos de 100 mg [ver Presentación y Conservación].

VENCLEXTA en combinación con Rituximab: Inicie la administración de rituximab luego de que el paciente ha completado el escalonamiento con VENCLEXTA (see Table 1) y haya recibido la dosis de 400 mg de VENCLEXTA por 7 días. Los pacientes deben continuar con VENCLEXTA 400 mg una vez por día por 24 meses desde el día 1 del ciclo 1 de Rituximab.

VENCLEXTA como monoterapia: La dosis recomendada de VENCLEXTA es 400 mg una vez al día después de que el paciente haya completado el escalonamiento inicial. Venetoclax se debe tomar vía oral una vez por día hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Leucemia mieloide aguda

La dosis de VENCLEXTA depende del agente con el cual se combine.

El esquema de dosificación de VENCLEXTA (incluyendo la fase incremental) se muestra en la Tabla 2. Iniciar el agente hipometilante o las dosis bajas de citarabina en el día 1.

Nicolas Ferrati
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2019-5514936-APN-DERIVACION MAT
Maria Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.

Tabla 2. Esquema de dosificación para la fase incremental en pacientes con LMA

Día	[Venetoclax] Dosis diaria
1	100 mg
2	200 mg
3	400 mg
4 y por encima de	400 mg cuando la dosificación es en combinación con un agente hipometilante (azacitidina o decitabina)
	600 mg cuando la dosificación es con dosis bajas de citarabina

Venetoclax en combinación con un agente hipometilante o dosis bajas de citarabina, deberá ser continuado hasta observar la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Evaluación del riesgo y profilaxis para síndrome de lisis tumoral (SLT):

Pacientes tratados con VENCLEXTA pueden desarrollar SLT. Ver la sección correspondiente debajo para detalles específicos sobre el manejo.

Leucemia linfocítica crónica/ Linfoma linfocítico pequeño

VENCLEXTA puede causar una reducción rápida del tumor y por lo tanto posee un riesgo de SLT en las 5 semanas iniciales de la fase incremental. Los cambios químicos en la sangre pueden ocurrir rápidamente dentro de las 6 a 8 hs luego de la primera dosis de Venclexta y en cada incremento de dosis.

El riesgo de SLT se basa en múltiples factores, incluyendo la carga tumoral y comorbilidades. Realizar evaluaciones de la carga tumoral, incluyendo evaluación radiográfica (por ejemplo, tomografía computada), realizar análisis de sangre (creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo y calcio) a todos los pacientes y corregir anomalías preexistentes previas al inicio del tratamiento con VENCLEXTA. La función renal reducida (clearance de creatinina [CrCl] <80 ml/min) aumenta el riesgo. El riesgo puede disminuir a medida que la carga tumoral disminuye con el tratamiento con VENCLEXTA [ver Advertencias y precauciones y Uso en Poblaciones Especiales].

La Tabla 3 a continuación describe la profilaxis recomendada en SLT y el monitoreo durante el tratamiento con VENCLEXTA basado en la determinación de la carga tumoral a partir de datos de ensayos clínicos.

Tabla 3. Profilaxis recomendada de SLT basada en la carga tumoral a partir de datos de ensayos clínicos (considerar todas las comorbilidades del paciente antes de la determinación final de la profilaxis y el programa de monitoreo).

Carga Tumoral		Profilaxis		Evaluaciones de Sangre en Laboratorio ^{c,d}
		Hidratación ^a	Agentes antihiperuricémicos	Ajuste y frecuencia de las evaluaciones
Baja	Todos los LN <5 cm y ALC <25 x 10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L)	Alopurinol ^b	Paciente ambulatorio Pre-dosis, 6 a 8 horas, y a las 24 horas -de la primera dosis de 20 mg y 50 mg Pre-dosis a las dosis posteriores del esquema incremental.
Media	Cualquier LN de 5 cm a LN <10 cm o ALC ≥ 25 x 10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L) y considerar adicional intravenoso	Alopurinol	Paciente ambulatorio Pre-dosis, 6 a 8 horas, 24 horas de la primera dosis de 20 mg y 50 mg Pre-dosis en las dosis posteriores del esquema incremental. Considere la posibilidad de hospitalización para pacientes con CrCl <80 ml / min a primera dosis de 20 mg y 50 mg; ver más abajo para el monitoreo en el hospital
Alto	Cualquier LN ≥10 cm o ALC ≥ 25 x 10 ⁹ /L y Cualquier LN ≥5 cm	Oral (1.5-2 L) e intravenoso (150-200 mL/hs si es tolerado)	Alopurinol; considerar Rasburicasa si el ácido úrico base está elevado.	En el hospital a primera dosis de 20 mg y 50 mg Pre-dosis, 4, 8, 12 y 24 horas. Para pacientes ambulatorios con dosis posteriores del esquema incremental. Pre-dosis, 6 a 8 horas, 24 horas

ALC = recuento absoluto de linfocitos; LN = ganglio linfático.

^a Administrar la hidratación intravenosa para cualquier paciente que no pueda tolerar la hidratación oral.

^b Comenzar Alopurinol o inhibidor de la xantina oxidasa 2 a 3 días antes de la iniciación de VENCLEXTA.

^c Evaluar la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina); revisar en tiempo real.

Nicolás Ferrari
Farmacéutico - Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2019-86199388-APN-DEGAM/ANMAT
María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

Para los pacientes con riesgo de SLT, (basado en carga tumoral, cambios de laboratorio observados consistentes con SLT, o comorbilidades (Ver Advertencias y Precauciones) supervisar la química sanguínea a las 6 a 8 horas y a las 24 horas en cada dosis posterior del esquema incremental.

Profilaxis para síndrome de lisis tumoral

Leucemia linfocítica crónica

Llevar adelante las medidas profilácticas listadas debajo. Emplear medidas más intensivas (incluyendo hospitalización) a medida que el riesgo general se incrementa:

- **Hidratación:** Asegurar una hidratación adecuada antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA y a lo largo de la fase incremental, especialmente el primer día de cada dosis incremental. Administrar fluidos intravenosos según corresponda basado en el riesgo general de SLT o para aquellos que no puedan mantener una hidratación oral adecuada.
- **Agentes antihiperuricémicos:** Administrar agentes reductores de ácido úrico (por ej., alopurinol) a pacientes con niveles de ácido úrico elevado o con riesgo de SLT. Comenzar 2-3 días antes del inicio del tratamiento con VENCLEXTA; considerar continuar a lo largo de la fase incremental.
- **Evaluaciones de laboratorio:**
 - **Predosis:** Para todos los pacientes, realizar análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA para evaluar la función renal y corregir anomalías preexistentes. Reevaluar los análisis de sangre antes de iniciar cada dosis incremental subsecuente con VENCLEXTA.
 - **Postdosis:** Para pacientes con riesgo de SLT, monitorear los análisis de sangre a las 6-8 horas y a las 24 horas luego de iniciado el tratamiento con VENCLEXTA. Corregir rápidamente las anomalías electrolíticas. No administrar la próxima dosis hasta que se hayan evaluado los resultados de los análisis de sangre de las 24 horas. Seguir el mismo esquema de monitoreo cuando se comienza cada dosis de 50 mg y luego para pacientes que continúen en riesgo, a dosis incrementales subsecuentes.
- **Hospitalización:** En base a las evaluaciones médicas, algunos pacientes, especialmente aquellos con alto riesgo de SLT, pueden requerir hospitalización en el día de la primera dosis de VENCLEXTA para una profilaxis más intensiva y monitoreo durante las primeras 24 horas. Considerar la hospitalización para dosis incrementales subsecuentes basadas en la reevaluación del riesgo.

Leucemia mieloide aguda

Llevar adelante las medidas profilácticas listadas debajo:

- Todos los pacientes deberán tener un recuento de glóbulos blancos $< 25 \times 10^9/l$ antes de comenzar con VENCLEXTA y se podrá requerir citorreducción previa al tratamiento.
- Todos los pacientes deberán recibir medidas profilácticas incluyendo adecuada hidratación y agentes antihiperuricémicos antes de comenzar con la primera dosis y durante la fase incremental.
- Realizar análisis de sangre (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corregir anomalías preexistentes antes de iniciar el tratamiento con VENCLEXTA.
 - Monitorear los análisis de sangre para SLT a predosis, a las 6 a 8 horas luego de cada nueva dosis durante la fase incremental y a las 24 horas después de alcanzar la dosis final.
- Para pacientes con factores de riesgo para SLT (por ej. blastos circulantes, alta carga de leucemia con afectación de médula ósea, niveles elevados de LDH pretratamiento, o función renal reducida) se deberán considerar medidas adicionales, incluyendo un mayor monitoreo de laboratorio y dosis inicial reducida de VENCLEXTA.

Modificaciones de dosis basadas en toxicidades:

Leucemia linfocítica crónica/ linfoma linfocítico pequeño

Puede requerirse interrupción de la administración y/o reducción de dosis. Ver 4 para modificaciones de dosis en caso de toxicidad hematológica y otras toxicidades relacionadas con VENCLEXTA, y la Tabla 5 para dosis. Para pacientes que han tenido una interrupción de dosis mayor a 1 semana durante las primeras 5 semanas de fase incremental o mayor a 2 semanas cuando están en la dosis diaria de 400 mg, reevaluar el riesgo de SLT para determinar si es necesaria la reiniciación con una dosis reducida (por ej., todos o algunos niveles del esquema de dosis incremental) [ver Dosis y administración].

Nicolás Ferrer
Farmacéutico, Apoderado
AbbVie S.A.

Maria Alejandra Blanes
Farmacéutica, Directora Técnica
AbbVie S.A.