# VENCLEXTA®
# (venetoclax)

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

COMPRIMIDOS REVESTIDOS

10 MG, 50 MG e 100 MG

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, 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:** 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 anidro, 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 anidro, 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 anidro, estearilfumarato de sódio, água purificada, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Leucemia Linfocítica Crônica**
VENCLEXTA® (venetoclax) é indicado para o tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em pacientes adultos.

**Leucemia Mieloide Aguda**
VENCLEXTA® (venetoclax), em combinação com os agentes hipometilantes azacitidina ou decitabina, 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.

**Linfoma de Células do Manto**
VENCLEXTA® (venetoclax) é indicado em combinação com ibrutinibe para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Leucemia Linfocítica Crônica:**

**- Estudo BO25323 (CLL14)**
CLL 14 foi um estudo clínico de fase 3 randomizado (1:1), multicêntrico e aberto que avaliou a eficácia e segurança de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com obinutuzumabe versus obinutuzumabe em combinação com clorambucil para pacientes com LLC, não tratados previamente, e com condições médicas coexistentes (pontuação total na Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) >6 ou depuração de creatinina <70 mL/min). Pacientes no estudo foram avaliados para o risco de SLT e receberam profilaxia à SLT antes da administração de obinutuzumabe. Todos os pacientes receberam 1000 mg de obinutuzumabe no Ciclo 1 dia 1 (a primeira dose podia ser dividida em 100 mg e 900 mg nos dias 1 e 2), doses de 1000 mg nos dias 8 e 15 do Ciclo 1 e no dia 1 de cada ciclo subsequente, por um total de 6 ciclos. No dia 22 do Ciclo 1, pacientes no braço venetoclax + obinutuzumabe começaram o cronograma de escalonamento de dose de 5 semanas de venetoclax (veja em **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**). Após completar o cronograma de escalonamento de dose no dia 28 do Ciclo 2, os pacientes receberam 400 mg de venetoclax, uma vez ao dia, a partir do Ciclo 3, dia 1, até o último dia do Ciclo 12. Pacientes randomizados ao braço clorambucil + obinutuzumabe receberam 0,5 mg/kg de clorambucil oral nos dias 1 e 15 dos Ciclos 1 ao 12, em ausência da progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Cada ciclo tinha 28 dias. Ao completar 12 ciclos de venetoclax, todos os pacientes do estudo continuaram a ser acompanhados para progressão da doença e sobrevida global.

Características demográficas basais e da doença foram similares entre os braços do estudo (Tabela 01).

**Tabela 01. Características demográficas e basais no estudo BO25323 (CLL14)**

| Característica | VENCLEXTA® (venetoclax) + obinutuzumabe (N = 216) | clorambucil + obinutuzumabe (N = 216) |
|---|---|---|
| Anos de idade; mediana (intervalo) | 72 (43-89) | 71 (41-89) |
| Brancos, % | 89 | 90 |
| Homens, % | 68 | 66 |
| Status de desempenho ECOG, % | | |
| 0 | 41 | 48 |
| 1 | 46 | 41 |
| 2 | 13 | 12 |
| Pontuação CIRS, mediana (intervalo) | 9 (0-23) | 8 (1-28) |
| Depuração de creatinina < 70 mL/min, % | 60 | 56 |
| Estágio de Binet na triagem, % | | |

| | | |
|---|---|---|
| A | 21 | 20 |
| B | 36 | 37 |
| C | 43 | 43 |

No início do estudo, a contagem mediana de linfócitos era 55 x $10^9$ células/L em ambos os braços. No Ciclo 1, dia 15, a contagem mediana caiu para 1,03 x $10^9$ células/L (intervalo 0,2 – 43,4 x $10^9$ células/L) no braço clorambucil + obinutuzumabe comparado com 1,27 x $10^9$ células/L (intervalo 0,2-83,7 x $10^9$ células/L) no braço venetoclax + obinutuzumabe.

A mediana de acompanhamento no momento da análise foi de 28 meses (intervalo: 0 a 36 meses).

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) conforme avaliado por pesquisadores que utilizaram os critérios do Workshop Internacional para Leucemia Linfocítica Crônica (IWCLL) atualizados pelas diretrizes do Grupo de Trabalho patrocinado pela National Cancer Institute (NCI-WG) (2008).

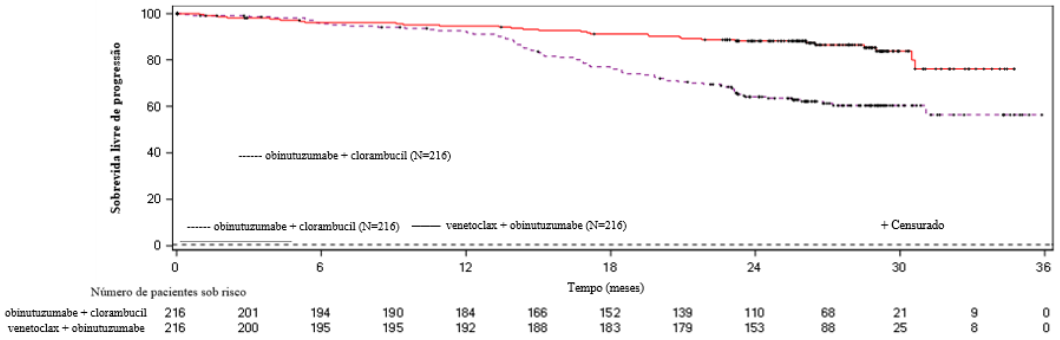
Os resultados de eficácia para CLL14 são apresentados na Tabela 02. A curva Kaplan-Meier para SLP é apresentada na Figura 01.

**Tabela 02. Resultados de Eficácia para o estudo BO25323 (CLL14)**

| | **VENCLEXTA® (venetoclax) + obinutuzumabe (N = 216)** | **clorambucil + obinutuzumabe (N = 216)** |
|---|---|---|
| **Sobrevida Livre de Progressão, avaliada pelo pesquisador** | | |
| Número de Eventos (%) | 30 (14) | 77 (36) |
| Mediana, meses | Não alcançado | Não alcançado |
| HR (IC95%) | 0,35 (0,23; 0,53) | |
| valor de p | <0,0001 | |
| SLP estimada de 12 meses, % (IC95%) | 95 (91,5; 97,7) | 92 (88,4; 95,8) |
| SLP estimada de 24 meses, % (IC95%) | 88 (83,7; 92,6) | 64 (57,4; 70,8) |
| **Sobrevida Livre de Progressão, avaliada pelo Comitê de Revisão Independente** | | |
| Número de Eventos (%) | 29 (13) | 79 (37) |
| Mediana, meses | Não alcançado | Não alcançado |
| HR (IC95%) | 0,33 (0,22; 0,51) | |
| valor de p | <0,0001 | |
| SLP estimada de 12 meses, % (IC 95%) | 95 (91,5; 97,7) | 91 (87,3; 95,1) |
| SLP estimada de 24 meses, % (IC 95%) | 89 (84,2; 93) | 64 (57; 70,4) |
| **Taxa de Resposta** | | |
| TRG, % (IC 95%) | 85 (79,2; 89,2) | 71 (64,8; 77,2) |
| RC+RCi, % | 50 | 23 |
| RP, % | 35 | 48 |
| **Tempo para a próxima terapia anti-leucêmica** | | |
| Número de Eventos (%) | 27 (13) | 45 (21) |
| Mediana, meses | Não alcançado | Não alcançado |

| | |
|---|---|
| HR (IC 95%) | 0,6 (0,37; 0,97) |
| IC: intervalo de confiança; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea; DRM: doença residual mínima; TRG: taxa de resposta global (RC + RCi + RPn + RP); RP resposta parcial; HR: Razão de Risco. | |

**Figura 01. Curva Kaplan-Meier de avaliação do investigador para SLP (população com intenção de tratar - ITT) no estudo BO25323 (CLL14)**




A Doença Residual Mínima (DRM) foi avaliada utilizando reação em cadeia de polimerase de oligonucleótidos específicos do alelo (ASO-PCR). O ponto de corte para um estado negativo foi <1 célula de LLC para $10^4$ leucócitos. As taxas de negatividade de DRM independentemente da resposta e em pacientes com RC/RCi são apresentadas na Tabela 03.

**Tabela 03. Taxas de negatividade de Doença Residual Mínima 3 meses após a conclusão do tratamento no estudo CLL14**

| | **VENCLEXTA® (venetoclax) + obinutuzumabe (N = 216)** | **clorambucil + obinutuzumabe (N = 216)** |
|---|---|---|
| **Sangue periférico** | | |
| Taxa de negatividade DRM, n (%) | 163 (76) | 76 (35) |
| (IC 95%) | (69,17; 81,05) | (28,83; 41,95) |
| valor de p | <0,0001 | |
| Taxa de negatividade DRM em pacientes com RC/RCi, n (%) | 91 (42) | 31 (14) |
| (IC95%) | (35,46; 49,02) | (9,96; 19,75) |
| valor de p | <0,0001 | |
| **Medula óssea** | | |
| Taxa de negatividade DRM, n (%) | 123 (57) | 37 (17) |
| (IC 95%) | (50,05; 63,64) | (12,36; 22,83) |
| valor de p | <0,0001 | |
| Taxa de negatividade DRM em pacientes com RC/RCi, n (%) | 73 (34) | 23 (11) |
| (IC 95%) | (27,52; 40,53) | (6,87; 15,55) |
| valor de p | <0,0001 | |
| IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; RCi Resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea; DRM = Doença residual mínima. | | |

Em amostras pareadas, a concordância da negatividade da DRM entre as amostras de sangue periférico e de medula óssea ao final do tratamento foi de 91% no braço venetoclax + obinutuzumabe e 58% no braço clorambucil + obinutuzumabe.

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) foi avaliada utilizando o Inventário de Sintomas do M.D. Anderson (MDASI-CLL) e o questionário Core 30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Núcleo do Questionário de Qualidade de Vida do Câncer (EORTC QLQ-C30). Pacientes recebendo venetoclax + obinutuzumabe e clorambucil + obinutuzumabe relataram que não houve comprometimento, a partir da avaliação inicial, do funcionamento físico, papel de funcionamento e estado/qualidade de saúde global durante o tratamento e acompanhamento pelo EORTC QLQ-C30, nenhum aumento na carga de sintomas e interferência pelo MDASI-CLL. A QVRS foi mantida em ambos os braços, sem aumento na carga de sintomas ou piora observada em qualquer domínio da qualidade de vida.

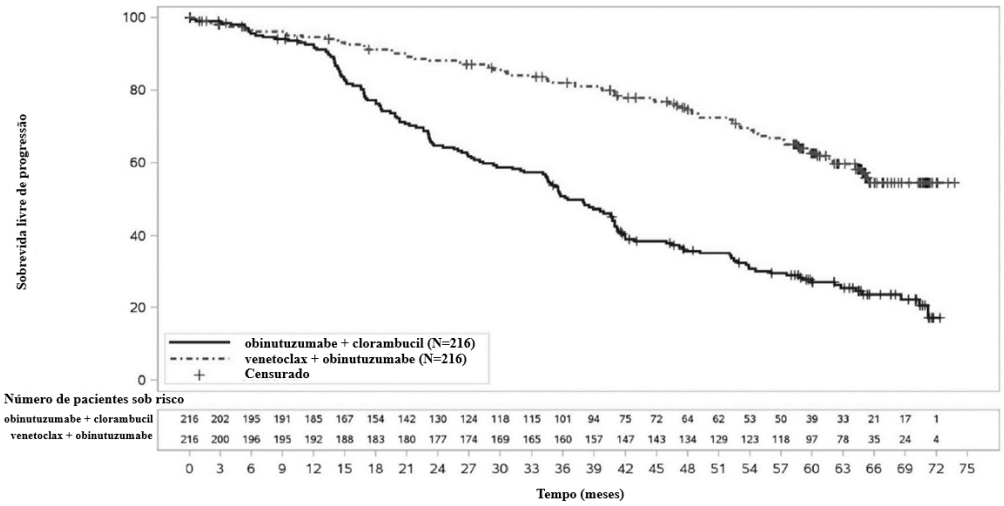
**65 meses de acompanhamento**
A eficácia foi avaliada após um seguimento mediano de 65 meses (Tabela 04).

**Tabela 04. Resultados de eficácia avaliados pelo investigador em CLL14 (acompanhamento de 65 meses)**

| **Desfecho** | **VENCLEXTA® (venetoclax) + obinutuzumabe (N = 216)** | **clorambucil + obinutuzumabe (N = 216)** |
|---|---|---|
| **Sobrevida livre de progressão** | | |
| Número de eventos (%) | 80 (37) | 150 (69) |
| Mediana, meses (IC 95%) | NR (64,8; NE) | 36,4 (34,1; 41,0) |
| HR, estratificado (IC 95%) | 36,4 (34,1; 41,0) | |
| **Sobrevida Global** | | |
| Número de eventos (%) | 40 (19) | 57 (26) |
| Mediana, meses (IC 95%) | NR | NR |
| HR, estratificado (IC 95%) | 0,72 (0,48; 1,09) | |
| **Tempo para a próxima terapia anti-leucêmica** | | |
| Número de eventos (%) | 62 (29) | 125 (58) |
| Mediana, meses (IC 95%) | NR | 52,9 (44,9; 59,0) |
| HR, estratificado (IC 95%) | 0,42 (0,31; 0,57) | |
| Del(17p) ou mutação TP53 | N = 25 | N = 24 |
| Número de eventos (%) | 13 (52) | 19 (79) |
| Mediana, meses (IC 95%) | 57,3 (32,3; NE) | 29,0 (17,5; 43,3) |
| Mutação IgHV | | |
| Mutado | N = 76 | N = 83 |
| Número de eventos (%) | 14 (18) | 26 (31) |
| Mediana, meses (IC 95%) | NR | NR (71,4; NE) |
| Não Mutado | N = 121 | N = 123 |
| Número de eventos (%) | 42 (35) | 91 (74) |
| Mediana, meses (IC 95%) | NR (69,5; NE) | 40,6 (34,1; 44,9) |
| IC = intervalo de confiança; HR: razão de risco; NE = não avaliável; NR = Não alcançado | | |

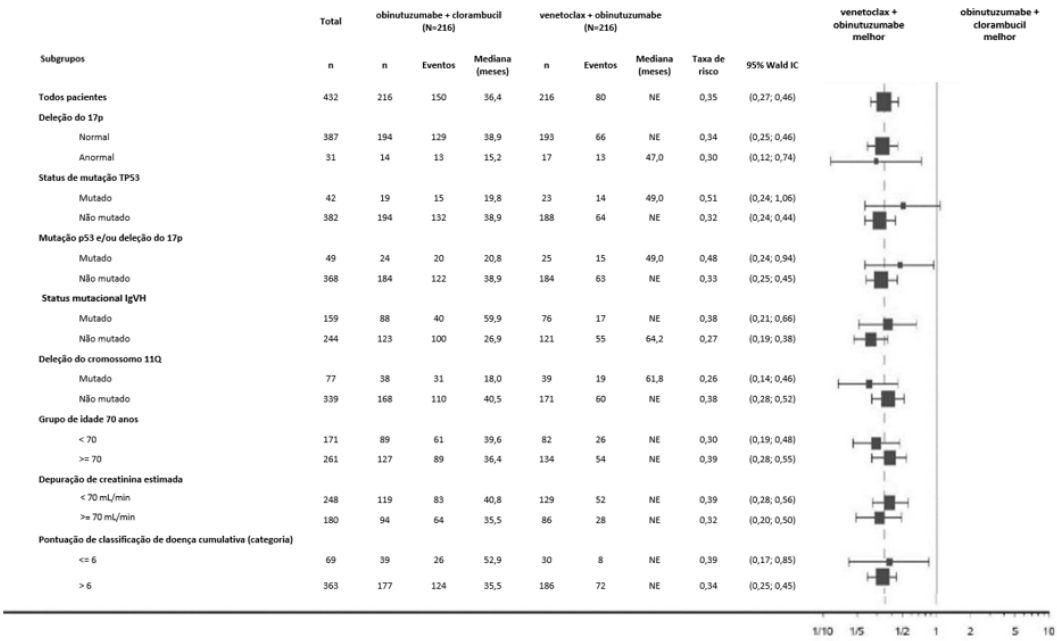
A curva de Kaplan-Meier para SLP avaliada pelo investigador é mostrada na Figura 02.

**Figura 02. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão avaliada pelo investigador (População ITT) no estudo CLL14 (acompanhamento de 65 meses)**




O benefício da SLP com VENCLEXTA® (venetoclax) + obinutuzumabe versus obinutuzumabe + tratamento com clorambucil foi consistentemente observado em todos os subgrupos de pacientes avaliados, incluindo: estado de mutação TP53 e/ou deleção 17p, estado mutacional de IgVH, deleção do cromossomo 11q, idade, clearance de creatinina estimado e escore CIRS (Figura 03).

**Figura 03. Gráfico em Floresta de SLP avaliada pelo investigador em subgrupos no estudo CLL14 (acompanhamento de 65 meses)**




| Subgrupos | Total n | obinutuzumabe + clorambucil (N=216) n | Eventos | Mediana (meses) | venetoclax + obinutuzumabe (N=216) n | Eventos | Mediana (meses) | Taxa de risco | 95% Wald IC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Todos pacientes | 432 | 216 | 150 | 36,4 | 216 | 80 | NE | 0,35 | (0,27; 0,46) |
| Deleção do 17p | | | | | | | | | |
| Normal | 387 | 194 | 129 | 38,9 | 193 | 66 | NE | 0,34 | (0,25; 0,46) |
| Anormal | 31 | 14 | 13 | 15,2 | 17 | 13 | 47,0 | 0,30 | (0,12; 0,74) |
| Status de mutação TP53 | | | | | | | | | |
| Mutado | 42 | 19 | 15 | 19,8 | 23 | 14 | 49,0 | 0,51 | (0,24; 1,06) |
| Não mutado | 382 | 194 | 132 | 38,9 | 188 | 64 | NE | 0,32 | (0,24; 0,44) |
| Mutação p53 e/ou deleção do 17p | | | | | | | | | |
| Mutado | 49 | 24 | 20 | 20,8 | 25 | 15 | 49,0 | 0,48 | (0,24; 0,94) |
| Não mutado | 368 | 184 | 122 | 38,9 | 184 | 63 | NE | 0,33 | (0,25; 0,45) |
| Status mutacional IgVH | | | | | | | | | |
| Mutado | 159 | 88 | 40 | 59,9 | 76 | 17 | NE | 0,38 | (0,21; 0,66) |
| Não mutado | 244 | 123 | 100 | 26,9 | 121 | 55 | 64,2 | 0,27 | (0,19; 0,38) |
| Deleção do cromossomo 11Q | | | | | | | | | |
| Mutado | 77 | 38 | 31 | 18,0 | 39 | 19 | 61,8 | 0,26 | (0,14; 0,46) |
| Não mutado | 339 | 168 | 110 | 40,5 | 171 | 60 | NE | 0,38 | (0,28; 0,52) |
| Grupo de idade 70 anos | | | | | | | | | |
| < 70 | 171 | 89 | 61 | 39,6 | 82 | 26 | NE | 0,30 | (0,19; 0,48) |
| >= 70 | 261 | 127 | 89 | 36,4 | 134 | 54 | NE | 0,39 | (0,28; 0,55) |
| Depuração de creatinina estimada | | | | | | | | | |
| < 70 mL/min | 248 | 119 | 83 | 40,8 | 129 | 52 | NE | 0,39 | (0,28; 0,56) |
| >= 70 mL/min | 180 | 94 | 64 | 35,5 | 86 | 28 | NE | 0,32 | (0,20; 0,50) |
| Pontuação de classificação de doença cumulativa (categoria) | | | | | | | | | |
| <= 6 | 69 | 39 | 26 | 52,9 | 30 | 8 | NE | 0,39 | (0,17; 0,85) |
| > 6 | 363 | 177 | 124 | 35,5 | 186 | 72 | NE | 0,34 | (0,25; 0,45) |

Razão de risco não estratificada é demonstrada na figura
IC = Intervalo de confiança
NE = Não avaliado
Em um acompanhamento mediano de 65 meses, as medidas de QVRS foram consistentes com a análise primária.

**Estudo GP28331**
Um estudo multicêntrico, aberto, não randomizado de venetoclax administrado em combinação com obinutuzumabe incluiu 32 pacientes com LLC não tratada previamente. O acompanhamento mediano no estudo foi de 27 meses (intervalo: 16 a 39 meses). Vinte e dois pacientes tiveram uma depuração basal de creatinina ≥ 70 mL/min e a ECOG basal de 0 a 1, e foram, portanto, elegíveis a receber quimio-imunoterapia (por exemplo, FCR – fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe – ou BR – bendamustina + rituximabe) como tratamento. Para esses 22 pacientes, a idade mediana foi 62 anos (intervalo: 47 a 68 anos), 68% eram homens e 50% tinham pontuação ECOG igual a 1. Os principais resultados de eficácia foram consistentes com aqueles observados no estudo BO25323 (CLL14). A taxa de resposta global foi 100%, com 73% (16/22) dos pacientes atingindo uma RC/RCi (avaliada pelo pesquisador). A duração mediana da resposta não foi alcançada (intervalo: 10 a 33 meses). A taxa de SLP de 12 meses foi 100% (IC95%: 100,0 a 100,0) e a taxa de SLP de 24 meses foi 86% (IC95%: 72,02 a 100,0). Após ≥ 3 meses a partir da última dose de venetoclax, 68% (15/22) dos pacientes eram DRM negativos ($<10^{-4}$) no sangue periférico, avaliados por citometria de fluxo.

**Estudo GO28667 (MURANO)**
GO28667 (MURANO) foi um estudo clínico de fase 3 randomizado (1: 1), multicêntrico e aberto que avaliou a eficácia e a segurança de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com rituximabe versus bendamustina em combinação com rituximabe, em pacientes com LLC que receberam pelo menos uma linha de terapia prévia. Pacientes no braço venetoclax + rituximabe completaram a fase de escalonamento de dose de 5 semanas (veja em **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**) e receberam 400 mg de VENCLEXTA® (venetoclax) diariamente durante 2 anos a partir do dia 1 do Ciclo 1 de rituximabe na ausência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O rituximabe foi iniciado após a fase de escalonamento de dose de 5 semanas em 375 mg/m$^2$ para o Ciclo 1 e 500 mg/m$^2$ para os Ciclos 2-6. Cada ciclo foi de 28 dias. Os pacientes randomizados para bendamustina + rituximabe receberam bendamustina a 70 mg/m$^2$ nos dias 1 e 2 durante 6 ciclos e rituximabe na dose e escalonamento acima descritos. Após a conclusão do regime de 24 meses de venetoclax + rituximabe, os pacientes continuaram a ser seguidos para avaliação da progressão da doença e sobrevida global.

Um total de 389 pacientes foram randomizados: 194 no braço venetoclax + rituximabe e 195 no braço bendamustina + rituximabe. As características da doença e dados demográficos basais foram semelhantes entre os braços venetoclax + rituximabe e bendamustina + rituximabe (Tabela 05).

**Tabela 05. Características demográficas e Baseline no estudo GO28667 (MURANO)**

| **Característica** | **VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe (N = 194)** | **bendamustina + rituximabe (N = 195)** |
|---|---|---|
| Anos de idade; mediana (intervalo) | 65 (28-83) | 66 (22-85) |
| Brancos, % | 97 | 97 |
| Homens, % | 70 | 77 |
| Status de desempenho ECOG, % | | |
| 0 | 57 | 56 |
| 1 | 42 | 43 |
| 2 | 1 | 1 |
| Carga tumoral, % | | |
| Contagem absoluta de linfócitos ≥ 25 x $10^9$/L | 66 | 69 |
| Um ou mais nódulos ≥ 5 cm | 46 | 48 |
| Número de linhas de terapia prévias | | |
| Número Médio (intervalo) | 1 (1-5) | 1 (1-4) |

| | | |
|---|---|---|
| 1, * | 57 | 60 |
| 2, % | 29 | 22 |
| ≥ 3, % | 13 | 18 |
| Regimes LLC prévios | | |
| Número médio (intervalo) | 1 (1-5) | 1 (1-4) |
| Agentes alquilantes prévios; % | 95 | 93 |
| Análogos de purina prévios; % | 81 | 81 |
| Anticorpos anti-CD20 prévios; % | 76 | 78 |
| Inibidores da via do receptor de células B prévios; % | 2 | 3 |
| FCR; % | 54 | 55 |
| Refratário à fludarabina; % | 14 | 15 |
| Subgrupos LLC; % | | |
| deleção 17p | 27 | 27 |
| deleção 11q | 35 | 38 |
| mutação no TP53 | 25 | 28 |
| *IgHV* não mutado | 68 | 68 |
| Tempo desde o diagnóstico, anos; mediana (intervalo) | 6,44 (0,5-28,4) | 7,11 (0,3-29,5) |
| FCR = fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe. | | |

O acompanhamento médio no momento da análise foi de 23,8 meses (intervalo: 0 a 37,4 meses). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), conforme avaliado por investigadores que utilizaram os critérios do Workshop Internacional para Leucemia Linfocítica Crônica (IWCLL) atualizados pelas diretrizes do Grupo de Trabalho patrocinado pela National Cancer Institute (NCI-WG) (2008).

Os resultados de eficácia para MURANO são apresentados na Tabela 06. A curva Kaplan-Meier para SLP é apresentada na Figura 04.

**Tabela 06. Resultados de Eficácia para o estudo GO28667 (MURANO)**

| | **Avaliação do Investigador** | | **Avaliação do CRI** | |
|---|---|---|---|---|
| | **VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe (N = 194)** | **bendamustina + rituximabe (N = 195)** | **VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe (N = 194)** | **bendamustina + rituximabe (N = 195)** |
| **Sobrevida Livre de Progressão** | | | | |
| Número de Eventos (%) | 32 (16) | 114 (58) | 35 (18) | 106 (54) |
| Progressão da doença | 21 | 98 | 26 | 91 |
| Mortes | 11 | 16 | 9 | 15 |
| Mediana, meses (IC95% ) | Não alcançado | 17,0 (15,5; 21,6) | Não alcançado | 18,1 (15,8; 22,3) |
| HR (IC95%) | 0,17 (0,11; 0,25) | | 0,19 (0,13; 0,28) | |
| valor de p | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | |
| SLP estimada de 12 meses, % (IC 95%) | 93 (89,1; 96,4) | 73 (65,9; 79,1) | 91 (87,2; 95,2) | 74 (67,6; 80,7) |

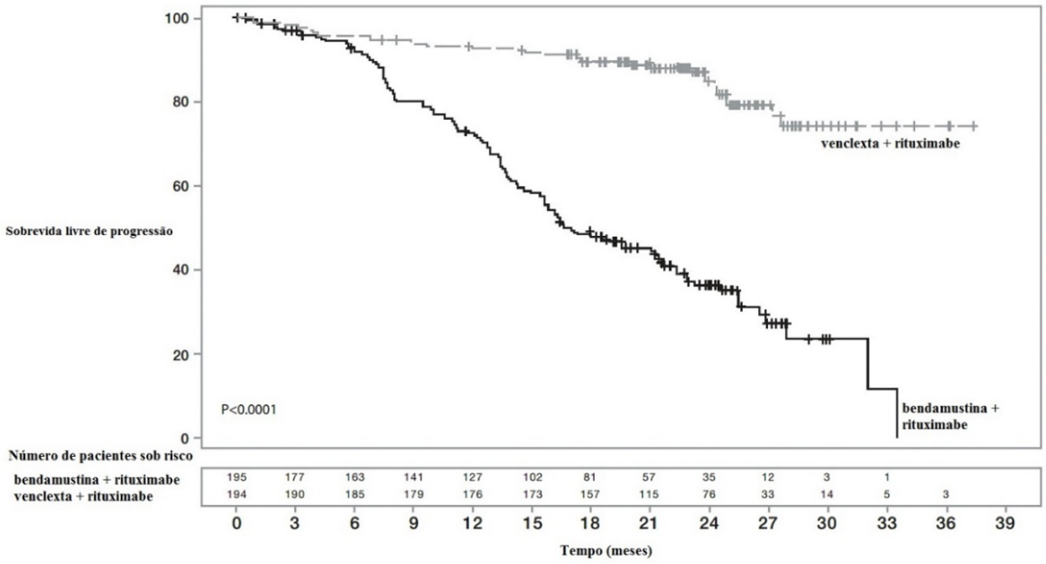
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| SLP estimada de 24 meses, % (IC 95%) | 85 (79,1; 90,6) | 36 (28,5; 44,0) | 83 (76,6; 88,9) | 37 (29,4; 45,4) |
| **Taxa de Resposta** | | | | |
| TRG, % (IC95%) | 93 (88,8; 96,4) | 68 (60,6; 74,2) | 92 (87,6; 95,6) | esc (65,5; 78,5) |
| RC+RCi, (%) | 27 | 8 | 8[b] | 4[b] |
| RPn, (%) | 3 | 6 | 2 | 1 |
| RP, (%) | 63 | 53 | 82 | 68 |
| **Sobrevida Global** | | | | |
| Número de Mortes (%) | 15 (8) | 27 (14) | NA | NA |
| HR (IC 95%) | 0,48 (0,25; 0,90) | | NA | |
| **Tempo para a próxima terapia antileucêmica** | | | | |
| Número de Eventos (%) | 23 (12) | 83 (43) | NA | NA |
| Mediana, meses | Não alcançado | 26,4 | NA | NA |
| HR (IC 95%) | 0,19 (0,12; 0,31) | | NA | |
| **Sobrevida Livre de Eventos** | | | | |
| Número de Eventos (%) | 33 (17) | 118 (61) | NA | NA |
| Mediana, meses | Não alcançado | 16,4 | NA | NA |
| HR (IC 95%) | 0,17 (0,11; 0,25) | | NA | |

IC: intervalo de confiança; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea; CRI: Comitê de Revisão Independente; DRM: doença residual mínima; NA: não disponível; RPn: resposta parcial nodal; TRG: taxa de resposta global (RC + RCi + RPn + RP); RP: resposta parcial; HR: Razão de Risco.

[a]Teste de log-rank estratificado.

[b]A discrepância entre CRI e a taxa de RC avaliada pelo investigador deu-se à interpretação da adenopatia residual na tomografia computadorizada. Dezoito pacientes no braço venetoclax + rituximabe e 3 pacientes no braço bendamustina + rituximabe tiveram medula óssea negativa e gânglios linfáticos < 2 cm.

**Figura 04. Curva Kaplan-Meier de avaliação da SLP do investigador (população com intenção de tratar - ITT) no estudo GO28667 (MURANO)**




No momento da análise primária (data de corte de dados de 8 de Maio de 2017), 65 pacientes completaram o regime de tratamento de 24 meses com venetoclax + rituximabe sem progressão e 78 pacientes ainda estavam recebendo venetoclax (+18 meses de tratamento). Dos 65 pacientes que permaneceram livres de progressão aos 24 meses, apenas 2 pacientes progrediram após a conclusão do tratamento. Doze pacientes tiveram uma visita de acompanhamento de 3 meses e permaneceram livres de progressão. Dos 12 pacientes, 5 também foram avaliados no acompanhamento de 6 meses e permaneceram livres de progressão.

A doença residual mínima (DRM) foi avaliada utilizando reação em cadeia de polimerase de oligonucleótidos específicos do alelo (ASO-PCR) e citometria de fluxo. O ponto de corte para um estado negativo foi uma célula LLC por $10^4$ leucócitos. Os dados de doença residual mínima avaliados no sangue periférico estavam disponíveis em quase todos os pacientes (187/194 no braço venetoclax + rituximabe versus 179/195 no braço bendamustina + rituximabe) e em um subgrupo de pacientes avaliada para medula óssea (74/194 no braço venetoclax + rituximabe versus 41/195 no braço de bendamustina + rituximabe). As taxas de negatividade de DRM no sangue periférico, avaliadas em qualquer momento durante o estudo, foram observadas em 84% (162/194) dos pacientes no braço venetoclax + rituximabe versus 23% (45/195) dos pacientes no braço bendamustina + rituximabe. As taxas de negatividade de DRM na medula óssea foram 27% (53/194) dos pacientes no braço venetoclax + rituximabe versus 2% (3/195) dos pacientes no braço de bendamustina + rituximabe. Na avaliação de resposta aos 9 meses, a negatividade de DRM no sangue periférico foi 62,4% no braço venetoclax + rituximabe versus 13% no braço bendamustina + rituximabe e esta taxa foi mantida no braço venetoclax + rituximabe por pelo menos 9 meses adicionais (60% em venetoclax + rituximabe versus 5% em bendamustina + rituximabe), última visita para a qual os dados completos estavam disponíveis antes da data clínica de corte.

**Resultados relatados pelo paciente**

A QVRS foi avaliada utilizando o MDASI, o questionário EORTC QLQ-C30 e o módulo QLQ-CLL16. Um erro de protocolo no Cronograma de Avaliações, resultando em avaliações perdidas durante o dia 1 no braço venetoclax + rituximabe, limitou significativamente o tamanho da população avaliável PRO. Para avaliar a generalização da população avaliável PRO limitada para o braço venetoclax + rituximabe, foi utilizado um resumo das características de base para as populações avaliáveis PRO e populações ITT para confirmar que os sintomas relacionados à

doença e ao tratamento eram semelhantes na baseline para ambos os grupos. Pacientes em ambos os braços mantiveram a pontuação de QVRS, proveniente dos 3 questionários no final do ciclo de tratamento e durante o acompanhamento, no entanto, esses dados devem ser interpretados com cautela devido à população avaliável PRO limitada.

**Dados do acompanhamento de 59 meses**

A eficácia foi avaliada após um acompanhamento médio de 59,2 meses (data limite de dados 8 de maio de 2020). Os resultados de eficácia para o acompanhamento MURANO de 59 meses são apresentados na Tabela 07.

**Tabela 07. Resultados de eficácia avaliada pelo investigador em MURANO (59 meses de acompanhamento)**

| **Desfecho** | **VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe N = 194** | **bendamustina + rituximabe N = 195** |
|---|---|---|
| **Sobrevida livre de progressão** | | |
| Número de eventos (%)[a] | 101 (52) | 167 (86) |
| Mediana, meses (95% IC) | 54 (48,4, 57,0) | 17 (15,5, 21,7) |
| Taxa de risco, estratificada (95% IC) | 0,19 (0,15, 0,26) | |
| **Sobrevida global** | | |
| Número de eventos (%) | 32 (17) | 64 (33) |
| Taxa de risco (95% IC) | 0,40 (0,26, 0,62) | |
| Estimativa de 60 meses (95% IC) | 82 (76,4, 87,8) | 62 (54,8, 69,6) |
| **Tempo até próximo tratamento antileucêmico** | | |
| Número de eventos (%)[b] | 89 (46) | 149 (76) |
| Mediana, meses (95% IC) | 58 (55,1, NE) | 24 (20,7, 29,5) |
| Taxa de risco, estratificada (95% IC) | 0,26 (0,20, 0,35) | |
| **Negatividade de DRM** | | |
| Taxa no sangue periférico no final do tratamento (%)[d] | 83 (64) | NA[f] |
| Estimativa de SLP de 3 anos a partir do final do tratamento (95% IC)[e] | 61 (47,3, 75,2) | NA[f] |
| Estimativa de SG de 3 anos a partir do final do tratamento (95% IC)[e] | 95 (90,0, 100,0) | NA[f] |

IC: intervalo de confiança DRM = doença residual mínima; NE = não avaliável; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; NA = não aplicado.

[a]No braço VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe, 87 e 14 eventos ocorreram devido a progressão da doença e morte comparado com 148 e 19 eventos no braço bendamustina + rituximabe respectivamente.

[b]No braço VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe, 68 e 21 eventos ocorreram devido a pacientes que iniciaram um novo tratamento antileucêmico e morte, em comparação com 123 e 26 eventos no braço bendamustina + rituximabe, respectivamente.

[c]Doença residual mínima foi avaliada usando reação em cadeia da polimerase de oligonucleotídeo específico de alelo (ASO-PCR) e/ou citometria de fluxo. O ponto de corte para um status negativo foi de uma célula LLC por $10^4$ leucócitos.

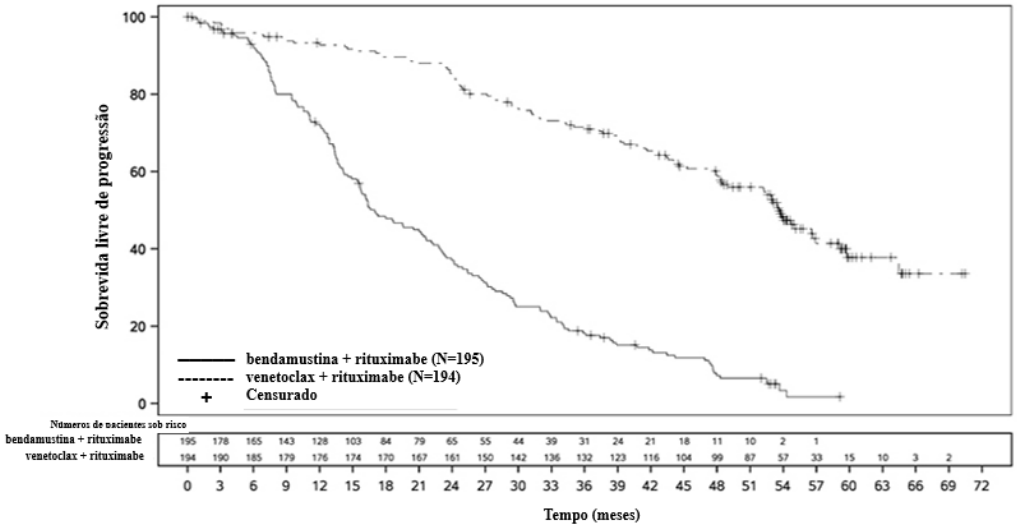
[d]Em pacientes que completaram o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) sem progressão (130 pacientes).

[e]Em pacientes que completaram o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) sem progressão e foram DRM negativos (83 pacientes).

[f]Não há equivalente à visita de fim de tratamento no braço de bendamustina + rituximabe.

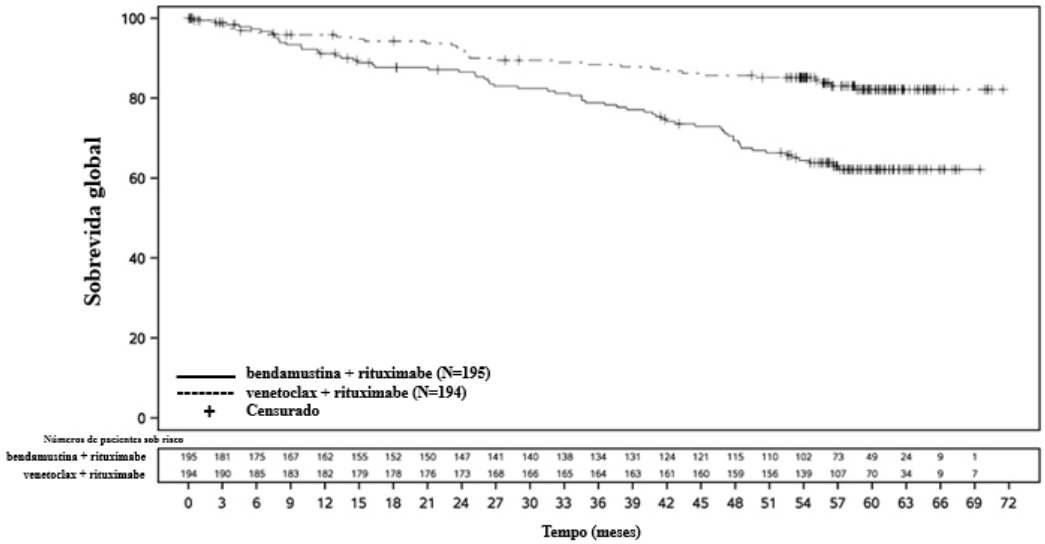
No total, 130 pacientes no braço VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe completaram 2 anos de tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) sem progressão. Para esses pacientes, a estimativa de SLP de 3 anos após o tratamento foi de 51% [IC de 95%: 40,2, 61,9]. A curva de Kaplan-Meier para SLP avaliada pelo investigador é mostrada na Figura 05.

**Figura 05. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador (População ITT) em MURANO (59 meses de acompanhamento)**




A curva de Kaplan-Meier para sobrevida global é mostrada na Figura 06.

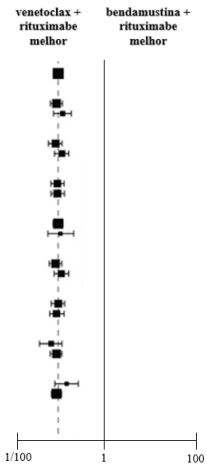
**Figura 06. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global (população ITT) em MURANO (59 meses de acompanhamento)**




O benefício de SLP observado para VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe em comparação com bendamustina + rituximabe foi consistentemente observado em todos os subgrupos de pacientes avaliados, incluindo pacientes de alto risco com deleção da mutação 17p/TP53 e / ou IgVH não mutado (Figura 07).

**Figura 07. Gráfico em Floresta de SLP avaliada pelo investigador em subgrupos de MURANO (59 meses de acompanhamento)**

| | | bendamustina + rituximabe | | venetoclax + rituximabe | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subgrupos | Total n | n | Mediana (meses) | n | Mediana (meses) | Taxa de risco | 95% Wald IC |
| **Todos pacientes** | 389 | 195 | 17,0 | 194 | 53,6 | 0,21 | (0,16, 0,27) |
| **Deleção do cromossomo 17p (central)** | | | | | | | |
| Normal | 250 | 123 | 21,6 | 127 | 55,1 | 0,19 | (0,13, 0,27) |
| Anormal | 92 | 46 | 14,6 | 46 | 47,9 | 0,27 | (0,16, 0,45) |
| **Mutação p53 e/ou deleção 17p (central)** | | | | | | | |
| Não mutado | 201 | 95 | 22,9 | 106 | 56,6 | 0,18 | (0,12, 0,26) |
| Mutado | 147 | 75 | 14,2 | 72 | 45,3 | 0,26 | (0,17, 0,38) |
| **Grupo de idade 65 anos** | | | | | | | |
| < 65 | 186 | 89 | 15,4 | 97 | 49,0 | 0,20 | (0,14, 0,29) |
| > = 65 | 203 | 106 | 21,7 | 97 | 57,0 | 0,20 | (0,14, 0,30) |
| **Grupo de idade 75 anos** | | | | | | | |
| < 75 | 336 | 171 | 16,4 | 165 | 53,5 | 0,21 | (0,16, 0,28) |
| > = 75 | 53 | 24 | 20,0 | 29 | 64,5 | 0,24 | (0,12, 0,51) |
| **Número de tratamentos anteriores** | | | | | | | |
| 1 | 228 | 117 | 16,4 | 111 | 54,0 | 0,18 | (0,13, 0,26) |
| > 1 | 161 | 78 | 18,6 | 83 | 53,1 | 0,25 | (0,17, 0,38) |
| **Volume da doença (nódulos linfáticos com maior diâmetro)** | | | | | | | |
| < 5 cm | 197 | 97 | 16,6 | 100 | 53,8 | 0,21 | (0,14, 0,30) |
| > = 5 cm | 172 | 88 | 15,8 | 84 | 48,4 | 0,19 | (0,13, 0,29) |
| **Estado IgHV inicial** | | | | | | | |
| Mutado | 104 | 51 | 24,2 | 53 | NE | 0,14 | (0,07, 0,26) |
| Não mutado | 246 | 123 | 15,7 | 123 | 52,2 | 0,19 | (0,13, 0,26) |
| **Refratário vs Recidiva para a terapia mais recente** | | | | | | | |
| Refratário | 59 | 29 | 13,6 | 30 | 31,9 | 0,34 | (0,17, 0,66) |
| Recidiva | 330 | 166 | 18,6 | 164 | 53,8 | 0,19 | (0,14, 0,25) |

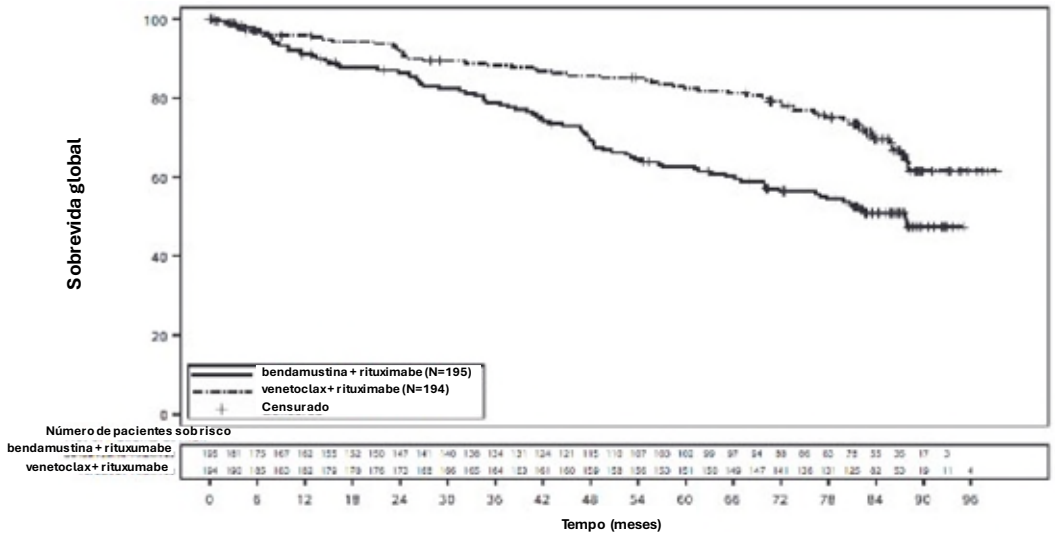



O status de deleção de 17p foi determinado com base nos resultados dos testes do laboratório central.
A razão de risco não estratificada é exibida no eixo X com escala logarítmica.
NE = não avaliável.

**Análise final de sobrevida global (acompanhamento de 86 meses)**

No momento da análise final de sobrevida global (data limite de dados em 03 de agosto de 2022), um total de 144 pacientes randomizados haviam morrido; 60/194 pacientes (31%) no braço VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe e 84/195 pacientes (43%) no braço bendamustina + rituximabe. A sobrevida global mediana não foi alcançada no braço VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe e foi de 88 meses no braço bendamustina + rituximabe. O risco estimado de morte foi reduzido em 47% para pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe (HR estratificado = 0,53; IC 95%: 0,37, 0,74). A análise final de sobrevida global não foi controlada por erros do tipo I. A curva de Kaplan-Meier de sobrevida global é mostrada na Figura 08.

**Figura 08: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global (população ITT) em MURANO (data limite de dados 03 de agosto de 2022) com acompanhamento de 86 meses**



**Estudo CLL3011 (GLOW)**
Um estudo randomizado, aberto, de Fase 3 de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com ibrutinibe versus clorambucil em combinação com obinutuzumabe foi conduzido em pacientes com LLC ou LLPC não tratados previamente que tinham 65 anos ou mais, e pacientes adultos <65 anos de idade com um escore CIRS >6 ou CLCr ≥30 a <70 mL/min. Pacientes com deleção 17p ou mutações conhecidas no gene TP53 foram excluídos. Os pacientes (n = 211) foram randomizados 1:1 para receber VENCLEXTA® (venetoclax) em associação com ibrutinibe ou clorambucil em associação com obinutuzumabe. Os pacientes no braço VENCLEXTA® (venetoclax) mais ibrutinibe receberam agente único ibrutinibe durante 3 ciclos, seguido de VENCLEXTA® (venetoclax) em associação com ibrutinibe durante 12 ciclos (incluindo aumento da dose de 5 semanas). Cada ciclo foi de 28 dias. Ibrutinibe foi administrado na dose de 420 mg por dia nos ciclos 1-3 como agente único, e nos ciclos 4-15 em associação com venetoclax. Consulte a bula aprovada do ibrutinibe para obter informações completas sobre a posologia e modo de usar. VENCLEXTA® (venetoclax) foi administrado de acordo com o aumento da dose de 5 semanas. (ver **"Tabela 31. Escalonamento de dose durante o primeiro mês de tratamento em pacientes com LLC ou LCM"**). Os pacientes randomizados para o braço clorambucil mais obinutuzumabe receberam tratamento por 6 ciclos. Obinutuzumabe foi administrado na dose de 1000 mg nos Dias 1, 8 e 15 no Ciclo 1. Nos ciclos 2 a 6, 1000 mg de obinutuzumabe foram administrados no Dia 1. Clorambucil foi administrado na dose de 0,5 mg/kg de peso corporal nos Dias 1 e 15 de Ciclos = 1 a 6. Os pacientes com progressão confirmada pelos critérios do IWCLL após a conclusão de qualquer um dos regimes de duração fixa poderiam ser tratados com agente único ibrutinibe.

A mediana de idade foi de 71 anos (variação: 47 a 93 anos), 58% eram do sexo masculino e 96% eram brancos. Todos os pacientes tinham performance status ECOG basal de 0 (35%), 1 (53%) ou 2 (12%). O estudo incluiu 197 pacientes com LLC e 14 pacientes com LSL. No início do estudo, 18% dos pacientes apresentavam LLC/LLPC com deleção 11q e 52% com IGHV não mutado. As razões mais comuns para iniciar a terapia da LLC foram: sintomas constitucionais (59%), falência medular progressiva (48%), linfadenopatia (36%), esplenomegalia (28%) e linfocitose progressiva (19%). Na avaliação basal do risco de síndrome de lise tumoral, 25% dos pacientes tinham alta carga tumoral. Após 3 ciclos de terapia com agente único com ibrutinibe, 2% dos pacientes apresentaram alta carga tumoral. Alta carga tumoral foi definida como qualquer linfonodo ≥10 cm; ou qualquer linfonodo ≥5 cm e contagem absoluta de linfócitos ≥25x$10^9$/L.

Com um tempo mediano de seguimento no estudo de 28 meses, os resultados de eficácia para o Estudo CLL3011 avaliados por um IRC de acordo com os critérios do IWCLL são mostrados na Tabela 08, a curva de Kaplan-Meier para PFS é mostrada na Figura 09 e as taxas de negatividade da doença residual mínima (DRM) são mostradas na Tabela 09.

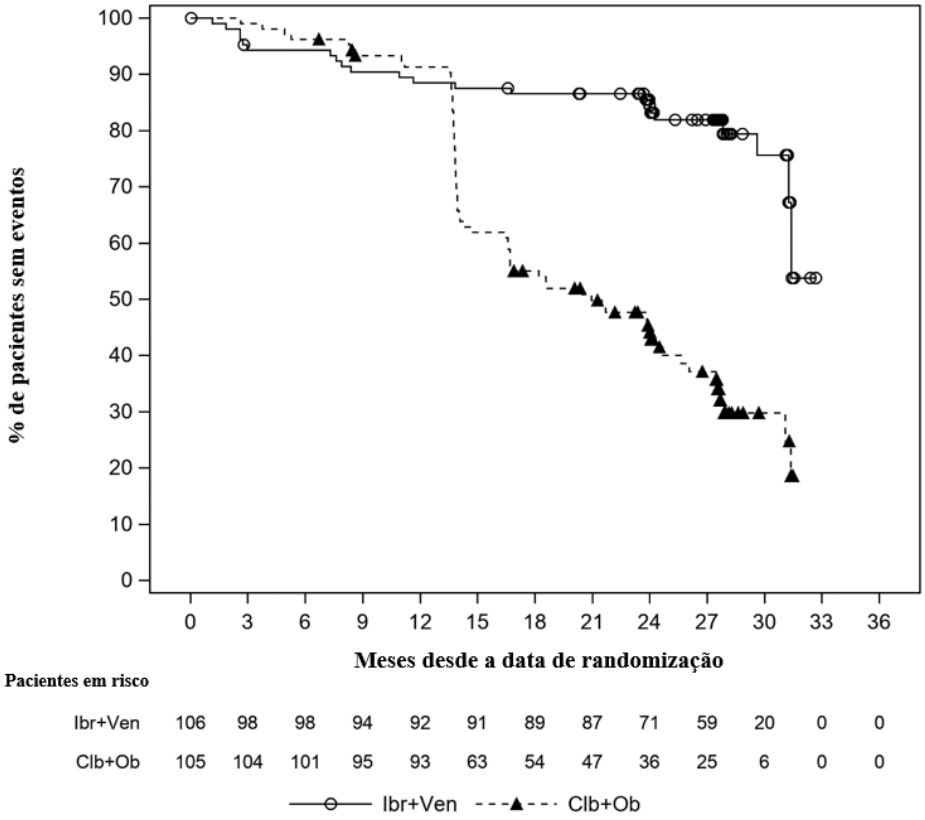
**Tabela 08. Resultados de eficácia no estudo CLL3011**

| **Desfechos** | **venetoclax + ibrutinibe N=106** | **clorambucil + obinutuzumabe N=105** |
|---|---|---|
| **Sobrevivência Livre de Progressão** | | |
| Número de eventos (%) | 22 (20,8) | 67 (63,8) |
| Mediana (IC 95%), meses | NA (31,2; NA) | 21,0 (16,6; 24,7) |
| HR (IC 95%) | 0,22 (0,13; 0,36) | |
| Valor de p[b] | <0,0001 | |
| **Taxa de resposta geral (%)[c]** | 86,8 | 84.8 |
| IC 95% | (80,3; 93,2) | (77,9; 91,6) |
| **Taxa de resposta completa (%)[d]** | 38,7 | 11,4 |

| | | |
|---|---|---|
| IC 95% | (29,4; 48,0) | (5,3; 17,5) |
| Valor de p | <0,0001 | |

[a]Com base na avaliação do IRC
[b]O valor de p é proveniente do teste log-rank estratificado
[c]Resposta global = CR+CRi+nPR+PR
[d]Inclui 3 pacientes no braço Venetoclax + Ibrutinibe com uma resposta completa com recuperação incompleta da medula (CRi)
O valor de eP é do teste qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel
RC = resposta completa; CRi = resposta completa com recuperação medular incompleta; HR = razão de risco; NA = não avaliável; nPR = resposta parcial nodular; RP = resposta parcial

**Figura 09. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (População ITT) em Pacientes com LLC Não Tratada Previamente no Estudo CLL3011 (GLOW)**




O efeito do tratamento de VENCLEXTA® (venetoclax) mais ibrutinibe foi consistente em toda a população de alto risco LLC/LLPC (mutação TP53, deleção 11q ou IGHV não mutado), com uma HR SLP de 0,23 [IC 95% (0,13; 0,41)].
Com um seguimento mediano de 28 meses, os dados de sobrevida global não estavam maduros, com um total de 23 mortes: 11 (10,4%) no braço VENCLEXTA® (venetoclax) mais ibrutinibe e 12 (11,4%) no braço clorambucil mais obinutuzumabe.

**Tabela 09. Taxas de negatividade residual mínima da doença no estudo CLL3011**

| | **Ensaio de Sequenciamento de nova geração** | | **Citometria de fluxo** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Venetoclax + Ibrutinibe N=106** | **clorambucil + obinutuzumabe N=105** | **Venetoclax + Ibrutinibe N=106** | **clorambucil + obinutuzumabe N=105** |
| **Taxa de negatividade DRM** | | | | |
| Medula óssea, n (%) | 59 (55,7) | 22 (21,0) | 72 (67,9) | 24 (22,9) |
| IC 95% | (46,2; 65,1) | (13,2; 28,7) | (59,0; 76,8) | (14,8; 30,9) |
| Valor de p | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Sangue Periférico, n (%) | 63 (59,4) | 42 (40,0) | 85 (80,2) | 49 (46,7) |
| IC 95% | (50,1; 68,8) | (30,6; 49,4) | (72,6; 87,8) | (37,1; 56,2) |
| Valor de p | 0,0055 | | <0,0001 | |
| **Taxa de negatividade da DRM 3 meses após o término do tratamento** | | | | |
| Medula óssea, n (%) | 55 (51,9) | 18 (17,1) | 60 (56,6) | 17 (16,2) |
| IC 95% | (42,4; 61,4) | (9,9; 24,4) | (47,2; 66,0) | (9,1; 23,2) |
| Valor de p | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Sangue Periférico, n (%) | 58 (54,7) | 41 (39,0) | 65 (61,3) | 43 (41,0) |
| IC 95% | (45,2; 64,2) | (29,7; 48,4) | (52,0; 70,6) | (31,5; 50,4) |
| Valor de p | 0,0259 | | 0,0038 | |

Os valores de p são do teste qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel. Exceto o valor de p para a taxa de negatividade da DRM na medula óssea por NGS, que é a análise primária da DRM, todos os outros valores de p são nominais.

[a]Com base no limiar de $10^{-4}$ usando um ensaio de sequenciamento de próxima geração (clonoSEQ)

[b]A DRM foi avaliada por citometria de fluxo de sangue periférico ou medula óssea por laboratório central. A definição de status negativo foi <1 célula LLC por 10.000 leucócitos (<$1x10^4$).

IC = intervalo de confiança; NGS = Ensaio de Sequenciamento de nova geração.

Três meses após a conclusão do tratamento, 56 pacientes no braço VENCLEXTA® (venetoclax) mais ibrutinibe que foram DRM negativos em sangue periférico pelo ensaio NGS tinham amostras de medula óssea pareadas; destes, 52 pacientes (92,9%) foram DRM negativos tanto no sangue periférico quanto na medula óssea.

Doze meses após o término do tratamento, as taxas de negatividade da DRM no sangue periférico foram de 49,1% (52/106) pelo ensaio de NGS e de 54,7% (58/106) por citometria de fluxo em pacientes tratados com venetoclax mais ibrutinibe e, no momento correspondente, foi de 12,4% (13/105) pelo ensaio de NGS e de 16,2% (17/105) por citometria de fluxo em pacientes tratados com clorambucil mais obinutuzumabe.

A SLT foi reportada em 6 pacientes tratados com clorambucil associado a obinutuzumabe e não foi notificada SLT em VENCLEXTA® (venetoclax) em associação com ibrutinibe.

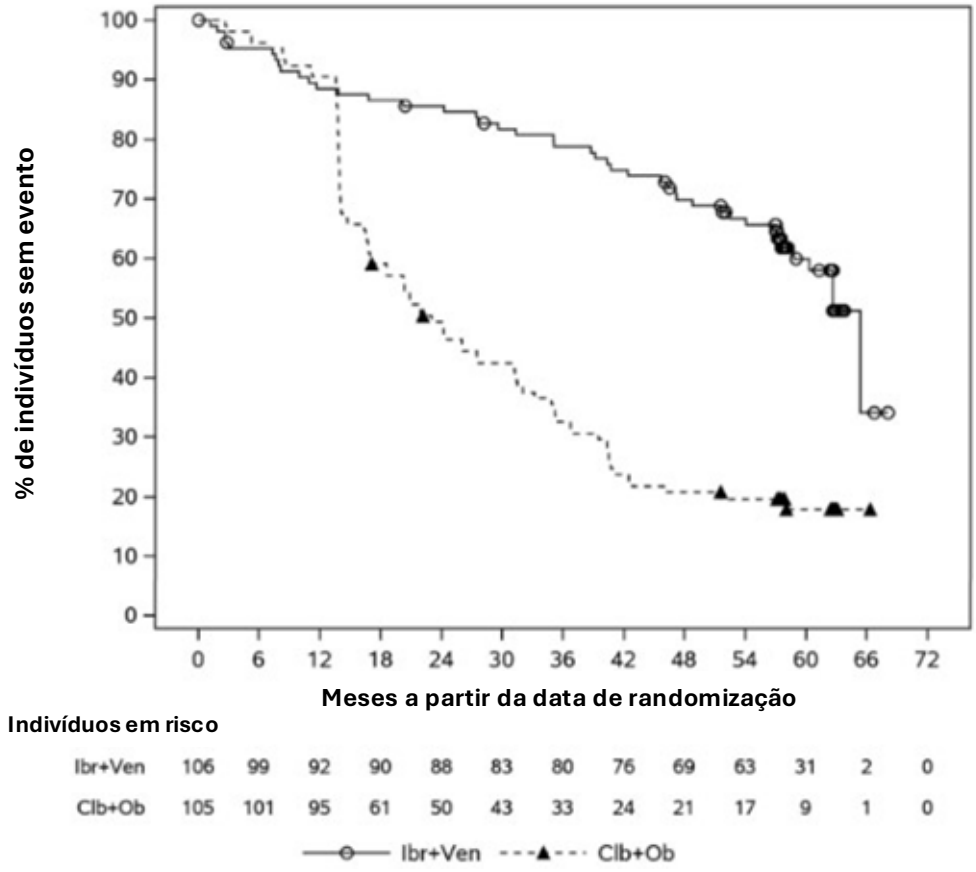
*Acompanhamento de 64 meses*
A eficácia foi avaliada com um acompanhamento médio de 64,0 meses (data limite de dados 24 de fevereiro de 2024). Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 10; a curva de Kaplan-Meier para SLP avaliada pelo investigador é mostrada na Figura 10.

**Tabela 10. Resultados de eficácia do GLOW em pacientes com LLC não tratada anteriormente (acompanhamento de 64 meses).**

| **Desfechos[a]** | **VENCLEXTA® (venetoclax) + ibrutinibe N = 106** | **clorambucil + obinutuzumabe N = 105** |
|---|---|---|
| **Sobrevida livre de progressão** | | |
| Número de eventos (%) | 43 (41) | 84 (80) |
| Mediana[b], Meses (95% IC) | 65 (58.7, NA) | 23 (16.9, 31.2) |
| HR (95% IC) | 0.27 (0.18, 0.39) | |

CI = intervalo de confiança; HR = razão de risco; NA = não avaliável.
[a]Baseado na avaliação do investigador.
[b]A SLP mediana para o braço VENCLEXTA® (venetoclax) + ibrutinibe não foi confiável, pois apenas 2 indivíduos estavam em risco aos 66 meses.

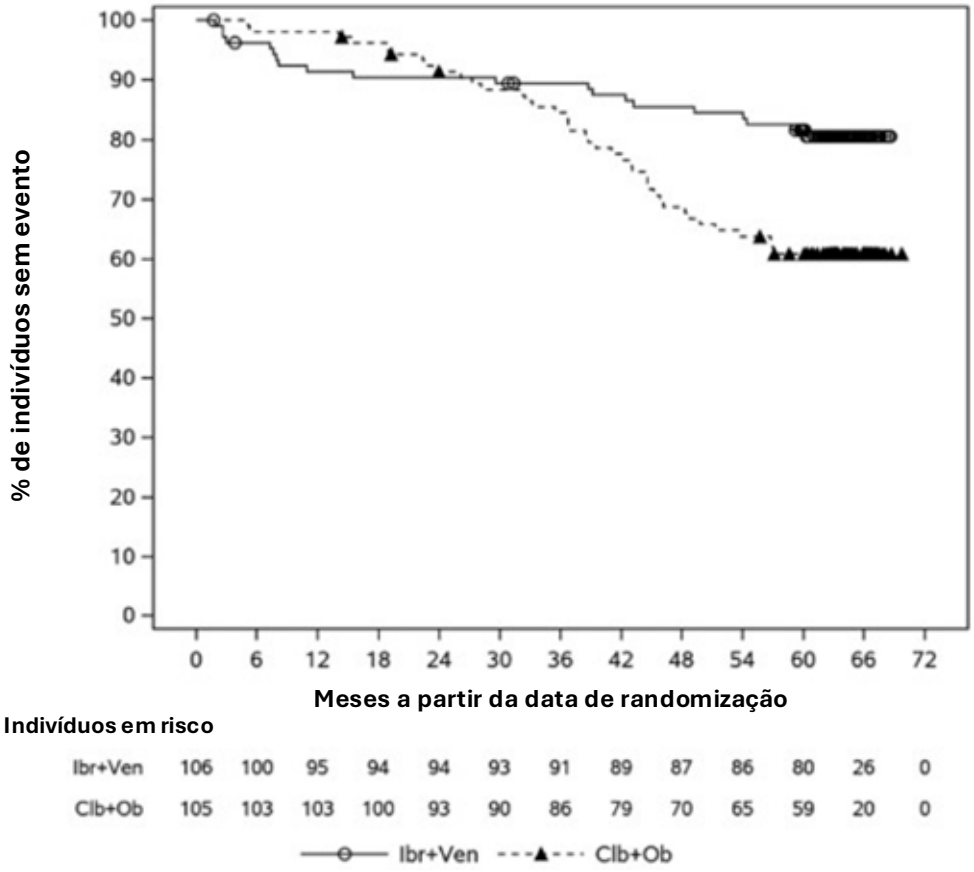
**Figura 10. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (População ITT) em Pacientes com LLC Não Tratada Anteriormente no Estudo CLL3011 (GLOW) (Acompanhamento de 64 Meses)**




Com um acompanhamento médio de 64 meses, 20 (19%) eventos de morte foram observados no braço VENCLEXTA® (venetoclax) mais ibrutinibe versus 40 (38%) eventos de morte no braço

de clorambucila mais obinutuzumabe. A sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos braços. A curva de Kaplan-Meier para sobrevida global é mostrada na Figura 11.

**Figura 11. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global (população ITT) em pacientes com LLC não tratada anteriormente no estudo CLL3011 (GLOW) (acompanhamento de 64 meses)**




**Estudo PCYC-1142-CA (CAPTIVATE)**

Um estudo de fase 2, multicêntrico, de 2 coortes que avaliou a descontinuação guiada por doença residual mínima (DRM) e a terapia de duração fixa com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com ibrutinibe, foi conduzido em pacientes adultos com 70 anos ou menos com LLC ou LLPC não tratados previamente. O estudo incluiu 323 pacientes, destes, 159 pacientes foram recrutados para terapia de duração fixa consistindo em 3 ciclos de agente único ibrutinibe seguido de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com ibrutinibe por 12 ciclos (incluindo escalonamento de dose de dose de 5 semanas). Cada ciclo foi de 28 dias. Ibrutinibe foi administrado na dose de 420 mg por dia nos ciclos 1-3 como agente único, e nos ciclos 4-15 em associação com venetoclax. Consulte a bula aprovada do ibrutinibe para obter informações completas sobre a posologia e modo de usar. VENCLEXTA® (venetoclax) foi administrado de acordo com o escalonamento de dose de 5 semanas (ver **"Tabela 31. Escalonamento de dose durante o primeiro mês de tratamento em pacientes com LLC ou LCM"**). Pacientes com progressão confirmada pelos critérios do IWCLL após o término do regime de duração fixa poderiam ser retratados com agente único ibrutinibe.

A mediana de idade foi de 60 anos (variação, 33 a 71 anos), 67% eram do sexo masculino e 92% eram brancos. Todos os pacientes tinham um status de desempenho ECOG basal de 0 (69%) ou 1 (31%). O estudo incluiu 146 pacientes com LLC e 13 pacientes com LLPC. No início do estudo, 13% dos pacientes tinham LLC/LLPC com deleção 17p, 18% com deleção 11q, 17% com

mutação deleção 17p/TP53, 56% com IGHV não mutado e 19% com cariótipo complexo. As razões mais comuns para iniciar a terapia da LLC incluíram: linfadenopatia (65%), linfocitose progressiva (51%), esplenomegalia (30%), fadiga (24%), falência medular progressiva demonstrada por anemia e/ou trombocitopenia (23%) e sudorese noturna (21%). Na avaliação basal do risco de síndrome de lise tumoral, 21% dos pacientes tinham alta carga tumoral. Após 3 ciclos de terapia com agente único com ibrutinibe, 1% dos pacientes apresentou alta carga tumoral. Alta carga tumoral foi definida como qualquer linfonodo ≥10 cm, ou qualquer linfonodo ≥5 cm e contagem absoluta de linfócitos ≥25x$10^9$/L.

Com um tempo mediano de seguimento no estudo de 28 meses, os resultados de eficácia para PCYC 1142-CA avaliados por um IRC de acordo com os critérios do IWCLL são mostrados na Tabela 11, e as taxas de negatividade de doença residual mínima (DRM) são mostradas na Tabela 12.

**Tabela 11. Resultados de eficácia no estudo PCYC 1142-CA (Coorte de Duração Fixa)**

| **Desfecho**[a] | **VENCLEXTA® (venetoclax) + Ibrutinibe** | |
|---|---|---|
| | **Sem Del 17p (N=136)** | **Todo (N=159)** |
| **Taxa de resposta geral, n (%)**[b] | 130 (96) | 153 (96) |
| IC 95% (%) | (92,1; 99,0) | (93,3; 99,2) |
| **Taxa de resposta completa, n (%)**[c] | 61 | 60 |
| IC 95% (%) | (52,8; 69,2) | (52,1; 67,4) |
| Mediana da duração da RC, meses (intervalo)[d] | NA (0,03+; 24,9+) | NA (0,03+, 24,9+) |

[a]Com base na avaliação do IRC
[b]Resposta global = RC + CRi + nPR + RP
[c]Inclui 3 pacientes com resposta completa com recuperação incompleta da medula (CRi)
[d]O sinal de '+' indica uma observação censurada
RC = resposta completa; CRi = resposta completa com recuperação medular incompleta; nPR = resposta parcial nodular; RP = resposta parcial; NA = não avaliável

**Tabela 12. Taxas de negatividade de Doença Residual Mínima no Estudo PCYC 1142-CA (Coorte de Duração Fixa)**

| **Desfecho** | **VENCLEXTA® (venetoclax) + Ibrutinibe** | |
|---|---|---|
| | **Sem Del 17p (N=136)** | **Todo (N=159)** |
| **Taxa de negatividade DRM** | | |
| Medula óssea, n (%) | 84 (61,8) | 95 (59,7) |
| IC 95% | (53,6; 69,9) | (52,1; 67,4) |
| Sangue Periférico, n (%) | 104 (76,5) | 122 (76,7) |
| IC 95% | (69,3; 83,6) | (70,2; 83,3) |
| **Taxa de negatividade da DRM 3 meses após o término do tratamento** | | |
| Medula óssea, n (%) | 74 (54,4) | 83 (52,2) |
| IC 95% | (46,0; 62,8) | (44,4; 60,0) |
| Sangue Periférico, n (%) | 78 (57,4) | 90 (56,6) |
| IC 95% | (49,0; 65,7) | (48,9; 64,3) |

A DRM foi avaliada por citometria de fluxo de sangue periférico ou medula óssea por laboratório central. A definição de status negativo foi <1 célula LLC por 10.000 leucócitos (<1x$10^4$).

IC = intervalo de confiança

Nessa avaliação, 84 pacientes com DRM negativo em sangue periférico tinham amostras de medula óssea pareadas; destes, 76 pacientes (90%) eram DRM negativos tanto no sangue periférico quanto na medula óssea.
Na coorte de duração fixa, não foi notificada SLT em pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em associação com ibrutinibe.

**CLL/LLPC com deleção 17p/TP53 em PCYC 1142-CA**
Em pacientes com a mutação deleção 17p/TP53 (n = 27), a taxa de resposta global baseada na avaliação do IRC foi de 96,3%; a taxa de resposta completa foi de 55,6% e a duração mediana da resposta completa não foi atingida (variação, 4,3 a 22,6 meses). A taxa de negatividade da DRM em pacientes com a mutação deleção 17p/TP53 3 meses após o término do tratamento na medula óssea e no sangue periférico foi de 40,7% e 59,3%, respectivamente.

**- Estudo M13-982**
O estudo clínico M13-982[1] foi um estudo multicêntrico, aberto de braço único de 107 pacientes com LLC previamente tratados e com deleção 17p. Dos pacientes, 65% eram do sexo masculino e 97% eram brancos. A idade média foi de 67 anos (variação: 37 a 85 anos), e o tempo médio desde o diagnóstico foi de 6,8 anos (variação: 0,1 a 32 anos; N=106). O número médio de tratamentos anteriores para LLC foi de 2 (intervalo: 1 a 10 tratamentos). No início do estudo, 53% dos pacientes tinham um ou mais nódulos ≥5 cm, e 50% dos pacientes apresentaram CAL ≥25 x $10^9$/L. O estado do desempenho ECOG da avaliação inicial foi 0 para 39%, 1 para 52%, e 2 para 8% dos pacientes.

Dos pacientes, 37% (34/91) eram refratários à fludarabina, 81% (30/37) apresentavam o gene IgHV não mutado, e 24% (19/80) tiveram deleção 11q.

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

O desfecho de eficácia primário foi a taxa de resposta global (TRG), conforme avaliado por um Comitê de Revisão Independente (CRI) usando os critérios do Workshop Internacional para Leucemia Linfocítica Crônica (IWCLL) atualizados pelas diretrizes do Grupo de Trabalho patrocinado pela National Cancer Institute (NCI-WG) (2008). Os resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 13.

**Tabela 13. Resultados de eficácia do Estudo M13-982**

| | **Avaliação do CRI (n=107)[a]** | **Avaliação do investigador (n=107)[a]** |
|---|---|---|
| TRG, % (IC 95%) | 79 (70,5; 86,6) | 74 (64,4; 81,9) |
| RC + RCi (%) | 7 | 16 |
| RPn (%) | 3 | 4 |
| RP (%) | 69 | 54, |
| DOR, % (IC 95%) Estimado de 12 meses | 84,7 (74,5; 91,0) | 89,1 (79,2; 94,4) |
| RC: intervalo de confiança; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea; DOR: duração da resposta; CRI: Comitê de Revisão Independente; RPn: resposta parcial nodal; TRG: taxa de resposta global (RC + RCi + RPn + RP); RP: resposta parcial.<br>[a] Um paciente não apresentou deleção 17p. | | |

A doença residual mínima foi avaliada por citometria de fluxo em 45 dos 107 pacientes que alcançaram resposta completa (RC), resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea (RCi) ou resposta parcial (RP) com a doença permanecendo limitada com o tratamento de VENCLEXTA® (venetoclax). O ponto de corte para um estado negativo era uma célula de LLC por $10^4$ leucócitos na amostra (isto é, um valor de DRM de $<10^{-4}$ foi considerado DRM negativo). Dezessete por cento (18/107) dos pacientes estavam com DRM negativo no sangue periférico, incluindo 6 pacientes que também eram DRM negativo na medula óssea.

Houve 73 pacientes que completaram a avaliação do Estado de Saúde Global (ESG) e 76 pacientes que completaram as avaliações de Função Emocional (FE) e Função Social (FS) no questionário EORTC QLQ-C30, tanto na avaliação inicial quanto na semana 24. Houve 74 e 77 pacientes, respectivamente, que completaram as avaliações de Desempenho de Papel (DP) e de escala de sintomas de fadiga, tanto na avaliação inicial quanto na semana 24. Após o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax), os pacientes apresentaram melhora no ESG (16%), FE (11%), FS (17%), DP (16%), e a pontuação de sintomas de fadiga (17,5%) na semana 24. As melhoras nestas medidas já foram observadas a partir da semana 04.

**- Estudo M12-175**

O Estudo M12-175 foi um estudo multicêntrico aberto que incluiu pacientes com LLC previamente tratada, incluindo aqueles com deleção 17p. A eficácia foi avaliada em 57 pacientes que receberam uma dose diária de 400 mg, seguindo o esquema de escalonamento de dose. Dos 57 pacientes, 75% eram do sexo masculino e 91% eram brancos. A mediana da idade foi de 66 anos (variação: 42 a 84 anos) e a mediana do tempo desde o diagnóstico foi de 9 anos (variação: 1,1 a 27,3 anos). O número médio de tratamentos anti-LLC anteriores foi de 3 (intervalo: 1 a 11 tratamentos). No início do estudo, 67% dos pacientes tinham um ou mais nódulos ≥5 cm e 35% dos pacientes tinham CAL ≥25 x $10^9$/L. O status de desempenho inicial do ECOG foi 0 em 45%, 1 em 53% e 2 em 2% dos pacientes (o ECOG estava ausente em 2 pacientes).

Dos pacientes, 75% eram refratários à fludarabina, 66% (21/32) possuíam o gene IgHV não-mutado, 30% (17/56) tinham deleção 11q e 21% (12/56) tinham deleção 17p.
Os pacientes continuaram a receber 400 mg de VENCLEXTA® (venetoclax) em monoterapia por via oral uma vez ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O tempo médio de tratamento no momento da avaliação foi de 11,5 meses (variação de 0,5 a 34,1 meses).
A taxa de resposta global e a duração da resposta (DOR) foram avaliadas pelos pesquisadores e pelo CRI usando as diretrizes atualizadas pelo IWCLL do NCI-WG (2008). Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 14.

**Tabela 14. Resultados de eficácia estudo M12-175**

| | **Avaliação do CRI (N=57)** | **Avaliação do Investigador (N=57)** |
|---|---|---|
| TRG,(%)<br>(IC 95% ) | 74<br>(60,3; 84,5) | 81<br>(68,1; 90,0) |
| RC + RCi, (%) | 7 | 12 |
| RPn, (%) | 0 | 4 |
| RP, (%) | 67 | 65 |
| OR, % (IC 95%)<br>Estimado de 12 meses | 89 (67,5; 96,5) | 97 (77,9; 99,5) |

IC: intervalo de confiança; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea; DOR: duração da resposta; CRI: Comitê de Revisão Independente; RPn: resposta parcial nodal; TRG: taxa de resposta global (RC + RCi + RPn + RP); RP: resposta parcial.

**- Estudo M14-032**

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

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

Um total de 127 pacientes foi recrutado no estudo: 64 pacientes na coorte principal (43 previamente tratados com ibrutinibe, 21 previamente tratados com idelalisibe) e 63 pacientes na coorte de expansão (48 previamente tratados com ibrutinibe, 15 previamente tratados com idelalisibe). A idade média dos pacientes era 66 anos (intervalo: 28 a 85 anos), 70% eram do sexo masculino e 92% eram brancos. O tempo médio desde o diagnóstico foi de 8,3 anos (intervalo: 0,3 a 18,5 anos; N = 96). O número médio de tratamentos anteriores para LCC foi de 4 (intervalo: 1 a 15 tratamentos). Na avaliação inicial, 41% dos pacientes tinham um ou mais nódulos ≥ 5 cm e 31% dos pacientes apresentavam CAL ≥25 x $10^9$/L.
Os dados de eficácia são apresentados com data de corte de 31 de janeiro de 2017. A eficácia avaliada pelo investigador (N = 108) incluiu todos os 64 pacientes da coorte principal com mais de 24 semanas de avaliação, 37 pacientes da coorte de expansão com 36 semanas de avaliação e 7 pacientes que haviam progredido antes da avaliação de 36 semanas. Os resultados de eficácia pelo CRI (N = 97) incluíram 64 pacientes da coorte principal e 33 pacientes da coorte de expansão. Os resultados de eficácia para 108 pacientes avaliados pelo investigador e 97 pacientes avaliados pelo CRI são apresentados na Tabela 15.

**Tabela 15. Resultados de Eficácia para Pacientes no Estudo M14-032**

| | **Avaliação do CRI (N=97)** | **Avaliação do Investigador (N=108)** |
|---|---|---|
| TRG, (%)<br>(IC 95% ) | 73<br>(63,2; 81,7) | 66<br>(56,0; 74,6) |
| RC + RCi, (%) | 1 | 9 |
| RPn, (%) | 0 | 2 |
| RP, (%) | 72 | 55 |
| OR, % (IC 95%)<br>stimado de 6 meses<br>stimado de 12 meses | N=71<br>97 (87,6; 99,2)<br>NA | N=71<br>96 (86,8; 98,5)<br>85 (72,0; 92,4) |
| empo para a primeira resposta, mediana, meses (intervalo) | 2,5 (1,0-8,9) | 2,5 (1,6; 14,9) |
| IC: intervalo de confiança; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea; DOR: duração da resposta; CRI: Comitê de Revisão Independente; RPn: resposta parcial nodal; TRG: taxa de resposta global (RC + RCi + RPn + RP); RP: resposta parcial. | | |

A duração mediana do tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) para 127 pacientes com avaliação do investigador foi de 10,2 meses (intervalo: 0,1 a 25,6 meses). A duração média do tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) para 97 pacientes com avaliação do IRC foi de 12,3 meses (intervalo: 0,1 a 25,6 meses). A taxa de DRM negativo no sangue periférico para todos os 127 pacientes foi de 23% (29/127), incluindo 5 pacientes que alcançaram DRM negativo na medula óssea.

**Linfoma de células do manto**

SYMPATICO foi um estudo randomizado (1:1), duplo-cego de fase 3 que avaliou a eficácia e segurança de VENCLEXTA® (venetoclax)em combinação com ibrutinibe versus placebo em combinação com ibrutinibe em pacientes com LCM que receberam pelo menos uma terapia anterior.

Os pacientes receberam VENCLEXTA® (venetoclax) 400 mg por via oral uma vez ao dia após a conclusão do esquema de dosagem de aumento de 5 semanas de VENCLEXTA® (venetoclax) (veja em "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**") ou placebo uma vez ao dia durante 23 meses. Os pacientes receberam 560 mg de ibrutinibe concomitantemente no início do aumento de VENCLEXTA® (venetoclax) ou placebo, e continuaram a monoterapia com 560 mg de ibrutinibe até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 267 pacientes foram randomizados: 134 para o braço VENCLEXTA® (venetoclax) + ibrutinibe e 133 para o braço placebo + ibrutinibe. As características demográficas e da doença iniciais foram semelhantes entre os braços do estudo (Tabela 16).

**Tabela 16: Dados Demográficos e Características Basais no estudo SYMPATICO**

| **Característica** | VENCLEXTA® (venetoclax)**+ Ibrutinibe (N = 134)** | **Placebo + Ibrutinibe (N= 133)** |
|---|---|---|
| Anos de idade; mediana (intervalo) | 69,0 (42, 84) | 67,0 (44, 88) |
| Etnia; | | |
| Branco | 87 | 87 |
| Negro ou afro-americano | 1 | 1 |
| Asiático | 2 | 2 |
| Homens; % | 77 | 81 |
| Status de desempenho ECOG; % | | |
| 0-1 | 96 | 97 |
| 2 | 4 | 3 |
| Mutação *TP53 %* | 30 | 28 |
| Variante Blastoide % | 14 | 13 |
| Alta pontuação MIPI simplificada; % | 38 | 31 |
| Número de linhas terapêuticas anteriores; % | | |
| 1 ou 2 | 84 | 83 |
| ≥ 3 | 16 | 17 |
| Refratário à última terapia anterior; % | 24 | 21 |
| MIPI = Índice Prognóstico Internacional LCM | | |

A duração mediana do acompanhamento foi de 51,2 meses (IC 95%: 50,5 a 52,9 meses).

A eficácia baseou-se na PFS avaliada pelos investigadores e pelo IRC. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 17. A curva de Kaplan-Meier para a SLP avaliada pelo investigador é apresentada na Figura 12.

**Tabela 17. Resultados de eficácia no SYMPATICO**

| Ponto final | VENCLEXTA® (venetoclax) + Ibrutinibe N = 134 | Placebo + Ibrutinibe N = 133 |
|---|---|---|
| **Sobrevida livre de progressão, avaliada pelo investigador [a]** | | |
| Número de eventos, n (%) | 73 (54) | 94 (71) |
| Mediana, meses[a] (IC 95%) | 31,9 (22,8, 47,0) | 22,1 (16,5, 29,5) |
| RH (IC 95%) [b] | 0,65 (0,47, 0,88) | |
| valor p [b] | 0,0052 | |
| **Sobrevida livre de progressão, avaliada pelo IRC[a]** | | |
| Número de eventos, n (%) | 74 (55) | 93 (70) |
| Mediana, meses (IC 95%) | 31,8 (20,9, 47,0) | 20,9 (16,3, 25,2) |
| RH (IC 95%) [b] | 0,67 (0,49, 0,91) | |
| valor p [b, c] | 0,0108 | |
| **Taxa de resposta [d]** | | |
| ORR, n (%) | 110 (82) | 99 (74) |
| Proporção de taxa (IC 95%) [e] | 1,1 (0,97, 1,25) | |
| valor p [e] | 0,1279 | |
| RC, n (%) | 72 (54) | 43 (32) |
| Proporção de taxa (IC 95%) [e] | 1,66 (1,24, 2,22) | |
| valor p [e] | 0,0004 | |
| RP, n (%) | 38 (28) | 56 (42) |
| **Hora do próximo tratamento [a]** | | |
| Número de eventos, n (%) | 42 (31) | 60 (45) |
| Mediana, meses (IC 95%) | NE (48,0, NE) | 35,4 (24,7, 49,5) |
| RH (IC 95%) [b] | 0,60 (0,40, 0,89) | |
| valor p [b] | 0,0096 | |

IC = intervalo de confiança; RC = remissão completa; HR = razão de risco; NE = não avaliável; ORR = taxa de resposta global; PR = remissão parcial;

[a] estimativa de Kaplan -Meier.

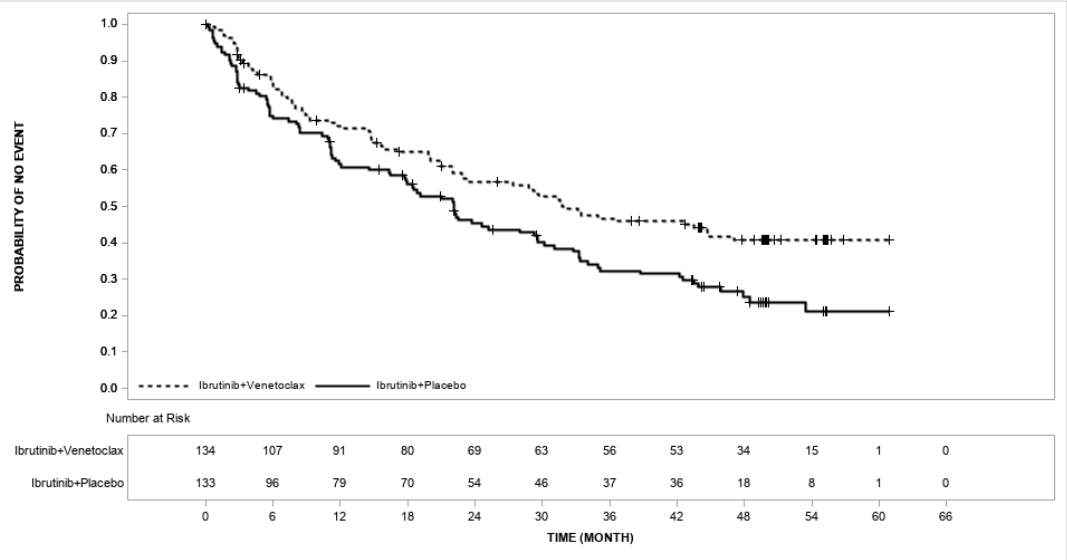
[b] A estimativa de HR é baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por linhas de terapia anteriores e categorias de TLS; Valor p baseado no teste log rank estratificado pelos mesmos fatores.

[c] Valor de p descritivo , não ajustado pela multiplicidade.

[d] De acordo com a Classificação Lugano 2014.

[A] estimativa e o valor p para a razão de frequência baseiam-se no teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado para linhas de terapia anteriores e categorias de SLT.

**Figura 12. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador no SYMPATICO**

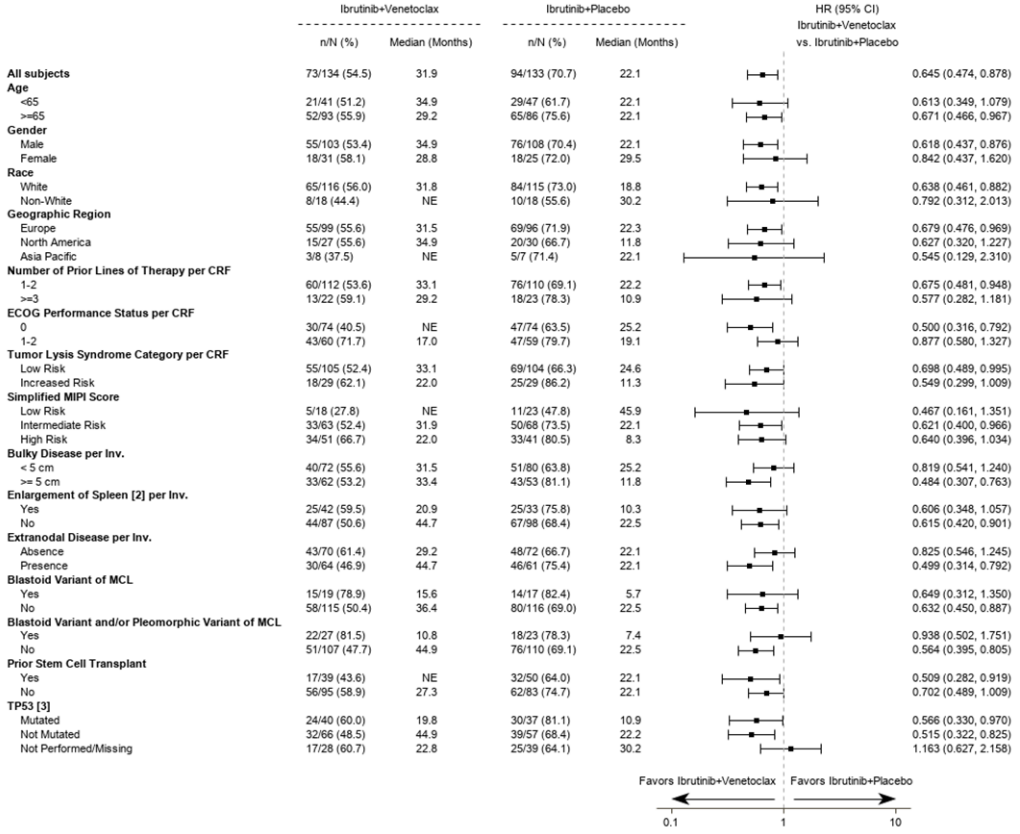



A sobrevida global mediana foi de 44,9 meses (IC 95%: 31,9, não estimável) no braço VENCLEXTA® (venetoclax) + ibrutinibe e 38,6 meses (IC 95%: 25,2, 53,4) no braço placebo + ibrutinibe (HR 0,85; IC 95% : 0,62, 1,19).

A duração mediana da resposta (DOR) por avaliação do investigador foi de 42,1 meses (IC 95%: 28,7, não estimável) no braço VENCLEXTA® (venetoclax) + ibrutinibe e 27,6 meses (IC 95%: 19,4, 39,5) no braço placebo + ibrutinibe .

O benefício da PFS com o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) + ibrutinibe versus placebo + ibrutinibe foi observado em todos os subgrupos, exceto na categoria em falta no TP53 (Figura 13).

**Figura 13. Gráfico Florestal de PFS Avaliado pelo Investigador no SYMPATICO**




**Estudo M15-550 (VENICE I)**

VENICE I foi um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, de Fase 3b, que avaliou a eficácia da monoterapia com VENCLEXTA® (venetoclax) em pacientes com LLC R/R. Os pacientes receberam VENCLEXTA® (venetoclax) 400 mg uma vez ao dia por 2 anos após a conclusão de um escalonamento de dose de 5 semanas (ver "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**").

O estudo incluiu 258 pacientes, dos quais 191 nunca haviam recebido inibidores do receptor de células B (BCRi-N) e 67 haviam sido tratados anterioriormente com BCRi (BCRi-EXP). A mediana da idade dos pacientes foi de 68,0 anos (variação: 42 a 87 anos), 69,8% eram do sexo masculino e 97,7% eram brancos. O número mediano de tratamentos anticâncer antes de VENCLEXTA® (venetoclax) foi 1 no grupo BCRi-N e 3 no grupo BCRi-EXP. Uma aberração 17p/TP53 foi relatada em 16,8% dos pacientes com BCRi-N e 43,3% dos pacientes com BCRi-EXP. No grupo BCRi-EXP, 20 pacientes falharam na terapia do inibidor de tirosina quinase de Bruton (BTKi) devido a R/R ou doença progressiva (DP) e 36 falharam com BTKi devido à toxicidade.
A eficácia foi avaliada usando os critérios do IWCLL 2008. As avaliações de resposta foram realizadas nas semanas 24, 36 e 48. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 18.

**Tabela 18. Resultados de eficácia nos pacientes do estudo M15-550 (VENICE I)**

| | **Não tratados com BCRi (N = 191)** | **Expostos à BCRi (N = 67)** |
|---|---|---|
| TRG, n (%) (IC 95%) | 163 (85,3) (79,5; 90,0) | 43 (64,2) (51,5; 75,5) |

| | | |
|---|---|---|
| RC + RCi, n (%) (IC 95%) | 67 (35,1)<br>(28,3; 42,3) | 17 (25,4)<br>(15,5; 37,5) |
| DOR, % (IC 95%)<br>Estimativa de 12 meses | 94,2<br>(89,0; 96,9) | 100<br>(100; 100) |
| **Sobrevida Global** | | |
| Número de Mortes (%) | 23 (12,0) | 19 (28,4) |
| **Sobrevida Livre de Progressão** | | |
| Número de Eventos (%) | 35 (18,3) | 20 (29,9) |
| Progressão da Doença, n | 22 | 10 |
| Mortes, n | 13 | 10 |
| Mediana, meses<br><br>(IC 95%) | 30,5 (29,6; 30,5) | 28,6 (28,6, NE) |
| IC: intervalo de confiança; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea; DOR: duração da resposta; TRG: taxa de resposta global (CRC+ RCi + RPn + RP); | | |

A duração mediana do tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) foi de 20,4 meses versus 23,2 meses para o grupo BCRi-N vs BCRi-EXP. A taxa de negatividade da DRM no sangue periférico na semana 48 foi de 42,4% (81/191) e 32,8% (22/67) para os grupos BCRi-N e BCRi-EXP, respectivamente. As interrupções devido a eventos adversos ocorreram em 110 (42,6%) pacientes. Reduções de dose devido a eventos adversos ocorreram em 32 (12,4%) pacientes.

**Estudo M15-889 (VENICE II)**

VENICE II foi um estudo multicêntrico, de braço único e aberto, de Fase 3b para investigar o impacto da monoterapia com VENCLEXTA® (venetoclax) na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com LLC R/R. Os pacientes foram avaliados quanto à QVRS enquanto recebiam monoterapia com VENCLEXTA® (venetoclax). Os pacientes receberam VENCLEXTA® (venetoclax) 400 mg uma vez ao dia após um escalonamento de 5 semanas (ver "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**"), por até 2 anos, com uma opção de extensão de 2 anos e subsequente acompanhamento de 2 anos.

O impacto da monoterapia com VENCLEXTA® (venetoclax) na qualidade de vida (QV)de pacientes com LLC R/R foi avaliado usando a subescala Global Health Status/QV (GHS/QV) da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Núcleo do Questionário de Qualidade de Vida do Câncer (EORTC QLQ-C30) na semana 48.

Dos 210 pacientes do estudo, 67% eram do sexo masculino, 51% tinham mais de 65 anos e 87% eram caucasianos. Ao todo, 21,4% dos pacientes tinham deleção 17p e 13,3% tinham uma mutação TP53 conforme relatado pelo investigador, e 171 (81%) pacientes eram BCRi-N. Ao todo, 59% dos pacientes receberam ≥2 tratamentos anticâncer anteriores; 63% tinham tratamento prévio com fludarabina.

A taxa de resposta global (TRG) foi de 76,6% com uma taxa RC/RCi de 18,6%, conforme avaliado pelos critérios do IWCLL 2008. A conformidade com o EORTC QLQ-C30 foi alta e variou de 99% na consulta inicial a 95% na semana 48. Melhorias médias clinicamente relevantes desde a consulta inicial foram observadas na semana 48 para função funcional (10,5), fadiga (-13,0) e insônia (-11,7). Na semana 48, o GHS/QV mostrou uma melhora estatisticamente

significativa desde o início (9,3; valor de p=0,004). No EORTC QLQ-CLL16, mudanças clinicamente relevantes foram vistas já na semana 4 para fadiga, efeitos da doença, problemas sociais e saúde futura e foram mantidas até a semana 48. As interrupções devido a eventos adversos ocorreram em 20 (9,5%) pacientes.

No geral, o perfil de segurança para VENCLEXTA® (venetoclax) em VENICE I e II foi consistente com o perfil de segurança da análise agrupada em dois estudos clínicos de Fase II (M13-982 e M14 -032) e um de Fase I (M12-175).

**Leucemia Mieloide Aguda:**

**Estudo VIALE-A**
VIALE-A foi um estudo de fase 3 randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e a segurança de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina versus placebo em combinação com azacitidina em pacientes com LMA recentemente diagnosticada que não eram elegíveis para quimioterapia intensiva. VENCLEXTA® (venetoclax) foi estudado em pacientes adultos com idade ≥75 anos ou que apresentavam comorbidades que impediam o uso de quimioterapia intensiva na indução com base em pelo menos um dos seguintes critérios: status de desempenho ECOG basal de 2 a 3, comorbidades cardíaca ou pulmonar grave, insuficiência hepática moderada, ClCr < 45 ml/min ou outra comorbidade.

Os pacientes do VIALE-A completaram o esquema de três dias de escalonamento para uma dose final de 400 mg uma vez ao dia durante o primeiro ciclo de tratamento (veja em "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**") e receberam VENCLEXTA® (venetoclax) 400 mg por via oral uma vez ao dia nos Dias 1 a 28 mais azacitidina 75 mg/m$^2$ por via intravenosa ou subcutânea nos Dias 1 a 7 de cada ciclo de 28 dias, começando no ciclo 1 Dia 1. Durante o escalonamento, os pacientes receberam profilaxia de SLT e foram hospitalizados para monitoramento.

Uma vez que a avaliação da medula óssea confirmou uma remissão, definida como blastos de leucemia abaixo de 5% com citopenia após o tratamento com o ciclo 1, VENCLEXTA® (venetoclax) ou placebo foi interrompido por até 14 dias ou até CTN ≥500/microlitro e contagem de plaquetas ≥50 × 10$^3$/microlitro. A azacitidina foi retomada no mesmo dia que VENCLEXTA® (venetoclax) ou placebo após a interrupção (veja em "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"). A redução da dose de azacitidina foi implementada no ensaio clínico para controle da toxicidade hematológica. Os pacientes continuaram a receber ciclos de tratamento até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 431 pacientes foram randomizados: 286 no braço VENCLEXTA® (venetoclax) + azacitidina e 145 no braço placebo + azacitidina. As características basais demográficas e da doença são mostradas na Tabela 19.

**Tabela 19. Características basais demográficas e da doença em pacientes com LMA no VIALE-A**

| **Características** | **VENCLEXTA® (venetoclax) + azacitidina N = 286** | **Placebo + azacitidina N = 145** |
|---|---|---|
| Anos de idade; mediana (intervalo) | 76 (49, 91) | 76 (60, 90) |
| Etnia | | |
| Branco; % | 76 | 75 |
| Negro ou afro-americano; % | 1,0 | 1,4 |
| Asiático; % | 23 | 23 |
| Homens; % | 60 | 60 |

| | | |
|---|---|---|
| ECOG status de performance; %<br>0-1<br>2<br>3 | <br>55<br>40<br>5,6 | <br>56<br>41<br>3,4 |
| lastos em medula óssea; %<br><30%<br>≥30% to <50%<br>≥50% | <br>30<br>21<br>49 | <br>28<br>23<br>49 |
| Histórico da doença; %<br>LMA *De Novo*<br>LMA Secundária | <br>75<br>25 | <br>76<br>24 |
| Risco citogenético identificado [a] % | | |
| Intermediário | 64 | 61 |
| Fraco | 36 | 39 |
| Análises de mutações detectadas; n/N[b] (%) | | |
| *IDH1 or IDH2* [c,d] | 61/245 (25) | 28/127 (22) |
| *IDH1*[c] | 23/245 (9,4) | 11/127 (8,7) |
| *IDH2*[d] | 40/245 (16) | 18/127 (14) |
| *FLT3*[e] | 29/206 (14) | 22/108 (20) |
| *NPM1*[f] | 27/163 (17) | 17/86 (20) |
| *TP53*[f] | 38/163 (23) | 14/86 (16) |

[a] De acordo com as diretrizes da Rede Nacional de Câncer Compreensiva (NCCN) de 2016.
[b]Número de amostras de BMA avaliáveis recebidas
[c]Detectado pelo ensaio Abbott RealTime IDH1.
[d]Detectado pelo ensaio Abbott RealTime IDH2.
[e]Detectado pelo teste de mutação LeukoStrat® CDx FLT3.
[f]Detectado pelo ensaio MyAML®.

Os desfechos primários duplos do estudo foram a sobrevida global (SG) medida da data da randomização até a morte por qualquer causa e taxa de remissão completa composta (remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta do hemograma; RC+ RCi). O acompanhamento mediano global no momento da análise foi de aproximadamente 20,5 meses (variação: <0,1 a 30,7 meses).

VENCLEXTA® (venetoclax) + azacitidina demonstrou redução de 34% no risco de morte em comparação com placebo + azacitidina (p <0,001). Os resultados da eficácia são apresentados na Tabela 20 e na Tabela 21.

**Tabela 20 Resultados de eficácia no VIALE-A**

| **Desfecho** | **VENCLEXTA® (venetoclax) + azacitidina** | **Placebo + azacitidina** |
|---|---|---|
| **Sobrevida global** | **(N=286)** | **(N=145)** |
| úmero de eventos n (%)<br>obrevida mediana[a], meses (IC95%)<br>azão de risco[b]<br>(IC 95%)<br>Valor de p[b] | 161 (56)<br>14.7<br>(11.9, 18.7)<br>0.66<br>(0.52, 0.85)<br><0.001 | 109 (75)<br>9.6<br>(7.4, 12.7) |

| C + RCi[c] | (N=147) | (N=79) |
|---|---|---|
| (%)<br>(IC95% )<br>valor de p | 96 (65)<br>(57, 73)<br><0.001 | 20 (25)<br>(16, 36) |

IC = Intervalo de confiança

RC (remissão completa) foi definida como contagem absoluta de neutrófilos > 1.000/microlitro, plaquetas >100.000/microlitro, independência de transfusão de hemácias e medula óssea com blastos <5%. Ausência de blatos em circulação e blastos com hastes de Auer; ausência de doença extramedular; RCi = remissão completa com recuperação incompleta do hemograma.

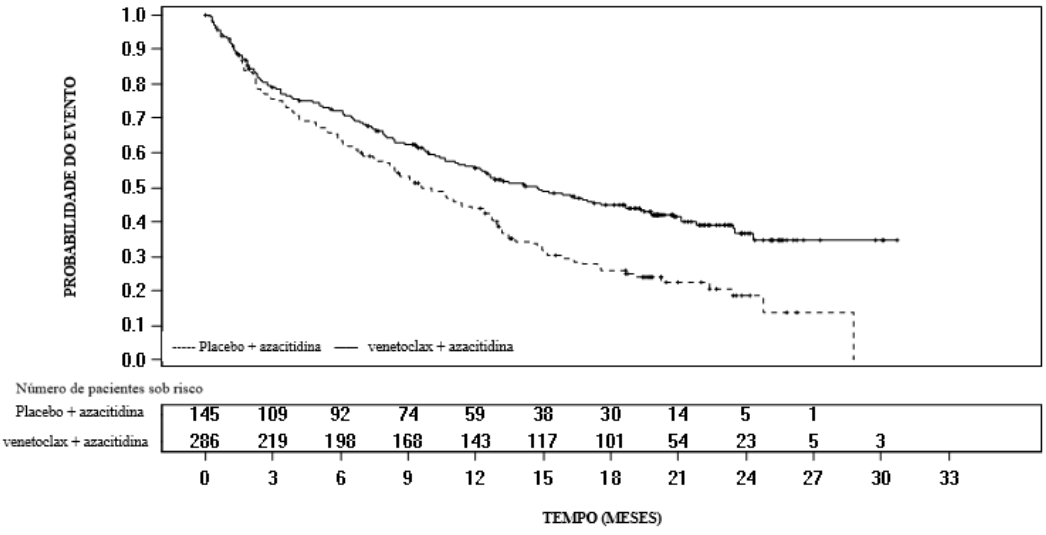
[a]estimativa de Kaplan-Meier na segunda análise interina (data de corte em 4 de janeiro de 2020).
[b]A estimativa da razão de risco (venetoclax + azacitidina vs placebo + azacitidina) é baseada no modelo de riscos proporcionais a Cox estratificado por citogenética (risco intermediário, risco fraco) e idade (18 a <75, ≥75), conforme atribuída na randomização; valor de p com base no teste log-rank estratificado pelos mesmos fatores.

[c]A taxa de RCi + RCi é de uma análise interina planejada dos primeiros 226 pacientes randomizados com 6 meses de acompanhamento na primeira análise interina (data de corte em 01 de outubro de 2018).

[d]O valor de p é do teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por idade (18 a <75, ≥75) e citogenética (risco intermediário, risco fraco).

**A curva de Kaplan-Meier para SG é mostrada na Figura 14.**

**Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global no estudo VIALE-A**




Os principais objetivos secundários de eficácia são apresentados na Tabela 21 abaixo.

**Tabela 21. Desfechos adicionais de eficácia no estudo VIALE-A**

| **Desfecho** | **VENCLEXTA® (venetoclax) + azacitidina (N=286)** | **Placebo + azacitidina (N=145)** |
|---|---|---|
| RC, n (%)<br>(IC 95% ) | 105 (37)<br>(31, 43) | 26 (18)<br>(12, 25) |
| Valor de p [a] | <0.001 | |
| Mediana DOR[b] (meses) | 17.5 | 13.3 |
| (IC 95%) | (15,3, NR) | (8,5, 17,6) |
| RC+RCh, n (%)<br>(IC 95%) | 185 (65)<br>(59, 70) | 33 (23)<br>(16, 31) |
| Valor de p[a] | <0.001 | |
| Mediana DOR[b] (meses) | 17.8 | 13.9 |
| (IC 95%) | (15,3, NR) | (10,4, 15,7) |
| RC+RCi, n (%)<br>(IC 95%)<br>Mediana DOR[b] (meses)<br>(IC 95%) | 190 (66)<br>(61, 72)<br>17.5<br>(13,6, NR) | 41 (28)<br>(21, 36)<br>13.4<br>(5,8, 15,5) |
| Taxa de RC+RCh no início do Ciclo 2, n (%)<br>(IC95% CI) | 114 (40)<br>(34, 46) | 8 (6)<br>(2, 11) |
| Valor de p[a] | <0.001 | |
| Taxa de RC+RCi no início do Ciclo 2, n (%)<br>(IC 95%) | 124 (43)<br>(38, 49) | 11 (8)<br>(4, 13) |
| Valor de p[a] | <0,001 | |
| Taxa de RC+RCh no subgrupo de *FLT3*, n/N (%)<br>(IC 95%) | 19/29 (66)<br>(46, 82) | 4/22 (18)<br>(5, 40) |
| valor de p[c] | 0.001 | |
| Taxa de RC+RCi no subgrupo de *FLT3*, n/N (%)<br>(IC 95%) | 21/29 (72)<br>(53, 87) | 8/22 (36)<br>(17, 59) |
| valor de p[c] | 0,021 | |
| Taxa de RC+RCh no subgrupo *IDH1/2*, n/N (%)<br>(IC 95%) | 44/61 (72)<br>(59, 83) | 2/28 (7)<br>(1, 24) |
| valor de p[c] | <0,001 | |
| Taxa de RC+RCi no subgrupo *IDH1/2*, n/N (%)<br>(IC 95%) | 46/61 (75)<br>(63, 86) | 3/28 (11)<br>(2, 28) |
| valor de p[c] | <0,001 | |
| Sobrevida global no subgrupo *IDH1/IDH2*<br>Número de mortes, n/N (%)<br>Mediana SG[f], meses<br>(IC 95%) | 29/61 (48)<br>NR<br>(12,2, NR) | 24/28 (86)<br>6.2<br>(2,3, 12,7) |
| Razão de risco[g] (95% CI) | 0,34 (0,20, 0,60) | |
| valor de p[g] | <0,0001 | |

| | | |
|---|---|---|
| Taxa de independência de transfusão de plaquetas, n (%) (IC 95%) | 196 (69) (63, 74) | 72 (50) (41, 58) |
| valor de p[a] | <0,001 | |
| Taxa de independência de transfusão de hemácias, n (%) (IC 95%) | 171(60) (54, 66) | 51 (35) (27, 44) |
| valor de p[a] | <0.001 | |
| Taxa de resposta RC+RCi DRM[e] n(%) (IC 95%) | 67 (23) (19, 29) | 11 (8) (4, 13) |
| valor de p[a] | <0.001 | |
| Sobrevida livre de eventos (SLE) Número de eventos SLE n (%) Mediana SLE[f] (meses) (RC 95%) | 191 (67) 9.8 (8.4, 11.8) | 122 (84) 7.0 (5.6, 9.5) |
| Razão de risco[d] (IC95%) | 0.63 (0.50, 0.80) | |
| valor de p[d] | <0.001 | |

IC = intervalo de confiança; RC = remissão completa; RCh = remissão completa com recuperação hematológica parcial; RCi = remissão completa com recuperação incompleta do hemograma; NR = não alcançado

A RC (remissão completa) foi definida como contagem absoluta de neutrófilos > 1.000/microlitro, plaquetas > 100.000/microlitro, independência de transfusão de hemácias e medula óssea com blastos <5%. Ausência de blastos em circulação e blastos com hastes de Auer; ausência de doença extramedular.
RC + RCi = remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta do hemograma; DOR = duração da resposta; FLT = tirosina quinase do tipo FMS; IDH = isocitrato desidrogenase; DRM = doença residual mínima;

A independência da transfusão é definida como um período de pelo menos 56 dias consecutivos (≥56 dias) sem transfusão após a primeira dose do medicamento em estudo e na ou antes da última dose do medicamento em estudo +30 dias, ou antes da recidiva ou progressão da doença ou antes do início da terapia pós-tratamento, o que ocorrer primeiro.

A RCh (remissão completa com recuperação hematológica parcial) foi definida como <5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação parcial das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas> 50.000/microlitro e CTN> 500/microlitro).

[a]Valor de p é do teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por idade (18 a <75, ≥75) e citogenético (risco intermediário, risco fraco).

[b]DOR (duração da resposta) foi definido como o tempo da primeira resposta de RC para DOR de RC, da primeira resposta de RC ou RCi para DoR de RC + RCi, ou da primeira resposta de RC ou RCh para DOR de RC + RCh, até a primeira data de recaída morfológica confirmada, doença progressiva confirmada ou morte devido à progressão da doença, o que ocorreu mais cedo. DOR mediano da estimativa de Kaplan-Meier.

[c]Valor de p é do teste exato de Fisher.

[d]Estimativa da razão de risco (venetoclax + azacitidina vs. placebo + azacitidina) com base no modelo de riscos proporcionais a Cox estratificado por idade (18 a <75, ≥75) e citogenética (risco intermediário, risco baixo), conforme atribuído aleatoriamente; valor de p baseado no teste log-rank estratificado pelos mesmos fatores.

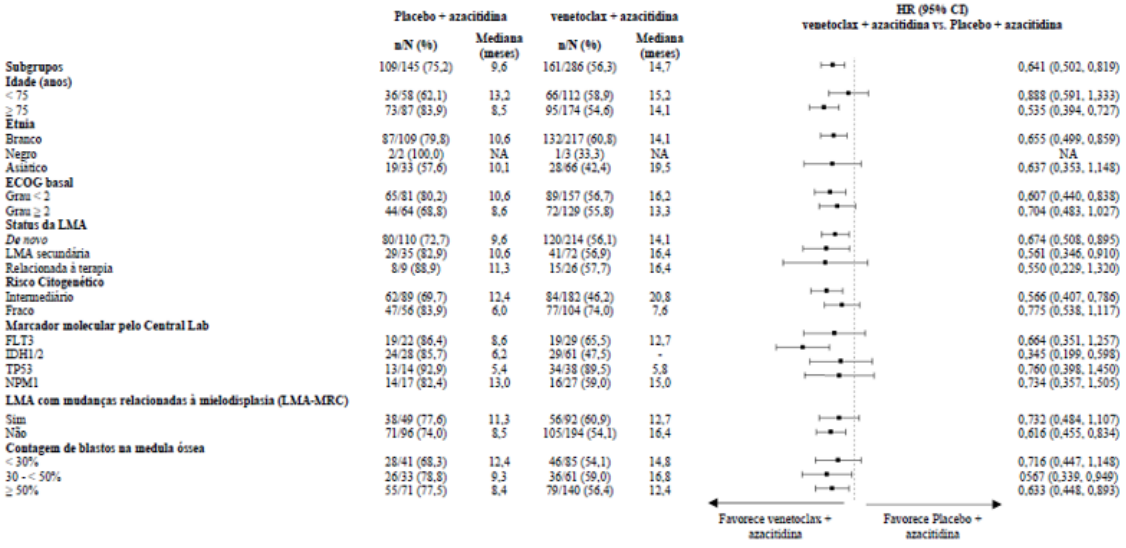
[e]A taxa de resposta de DRM de RC + RCi é definida como a % de pacientes que atingem um RC ou RCi e demonstraram uma resposta de DRM $<10^{-3}$ blastos na medula óssea, conforme determinado por um ensaio padronizado e central de citometria de fluxo multicolor.
[f]estimativa Kaplan-Meier.
[g]Estimativa da razão de risco (venetoclax + azacitidina vs. placebo + azacitidina) com base no modelo não estratificado de riscos proporcionais à Cox. Valor P do teste log-rank não estratificado

Dos pacientes dependentes de transfusão de hemácias no início do estudo e tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) + azacitidina, 49% (71/144) tornaram-se independentes de transfusão. Dos pacientes que eram dependentes de transfusão de plaquetas no início do estudo e tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) + azacitidina, 50% (34/68) tornaram-se independentes de transfusão.

O tempo médio para a primeira resposta de RC ou RCi foi de 1,3 meses (variação de 0,6 a 9,9 meses) com tratamento com venetoclax + azacitidina. O tempo médio para melhor resposta de RC ou RCi foi de 2,3 meses (variação de 0,6 a 24,5 meses).

O gráfico florestal de SG por subgrupos de VIALE-A é mostrado na Tabela 22.

**Tabela 22. Gráfico florestal da sobrevida global por subgrupos do VIALE-A**




"-" = não alcançado
NA – não disponível
Nota: A razão de risco (HR) não estratificada é exibida no eixo X com escala logarítmica
IC: Intervalo de confiança
Mediana (IC 95%) e HR (IC 95%) são calculados apenas para o subgrupo com dados disponíveis
Grupo 2: recrutados não sob o protocolo orginal
A idade e o risco citogenético são baseados em EDC
Os dados de TP53 e NPM1 são do Central Lab usando o painel MyAML. Os dados de IDH1/2 e FLT3 foram obtidos pelo método CDX.

Os dados incluídos estão sujeitos a uma data de corte de 04 de janeiro de 2020 – Fonte: VIALE-A CSR

A fadiga foi avaliada pelo Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS), Formulário Cancer Fatigue Short Form (SF 7a) e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi avaliada pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Núcleo do Questionário de Qualidade de Vida do Câncer (EORTC QLQ-C30) status global de saúde/qualidade de vida (GHS/QV). Os pacientes que receberam venetoclax + azacitidina não apresentaram diferenças clinicamente significativas na alteração média do escore de fadiga basal, avaliado pelo PROMIS-SF 7a, em relação aos pacientes tratados com placebo + azacitidina (-3,036 vs -0,796, -2,263 vs -1,976, - 3,377 vs - 0,990, -2,209 vs -1,745 e -1,644 vs -1,453 nos ciclos 5, 7, 9, 11 e 13, respectivamente).
Os pacientes tratados com venetoclax + azacitidina observaram um tempo maior para deterioração definido como o primeiro evento de piora de pelo menos 10 na pontuação do Status de Saúde Global EORTC-QLQ-C30 (16,5 meses; IC 95%: 9,76, não estimável) do que os pacientes tratados com placebo + azacitidina (9,3 meses; IC 95%: 4,67,16,60; p = 0,066). Os pacientes que receberam venetoclax + azacitidina não apresentaram fadiga adicional significativa ou decréscimo na QVRS em comparação aos pacientes que receberam placebo + azacitidina.

**- Estudo M14-358**
A eficácia de VENCLEXTA® (venetoclax) foi estabelecida em um ensaio clínico não randomizado de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina (n=84) ou decitabina (n=31) em pacientes recém-diagnosticados com LMA que não eram elegíveis para quimioterapia intensiva. Os pacientes receberam VENCLEXTA® (venetoclax) por meio de um escalonamento diário até uma dose final de 400 mg uma vez ao dia. Durante o período de escalonamento de dose, os pacientes receberam profilaxia à SLT e foram hospitalizados para monitoramento. A azacitidina a 75 mg/m$^2$ foi administrada por via intravenosa ou subcutânea nos Dias 1-7 de cada ciclo de 28 dias começando no Ciclo 1 Dia 1. A decitabina a 20 mg/m$^2$ foi administrada por via intravenosa nos Dias 1-5 de cada ciclo de 28 dias começando em Ciclo 1 Dia 1.
Uma vez que a avaliação da medula óssea confirmar uma remissão, definida como menos de 5% de blastos de leucemia com citopenia após o tratamento do Ciclo 1, VENCLEXTA® (venetoclax) ou placebo foi interrompido por até 14 dias ou até CTN≥500/microlitro e contagem de plaquetas ≥50 × 10$^3$/microlitro.

Os pacientes continuaram a receber ciclos de tratamento até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A redução da dose de azacitidina foi implementada no ensaio clínico para o controle da toxicidade hematológica. Consulte a informação completa sobre prescrição da azacitidina. Reduções de dose para decitabina não foram implementadas no ensaio clínico.

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

**Tabela 23. Características dos pacientes na linha de base com LMA tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante (M14-358)**

| Característica | VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina N=84 | VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina N=31 |
|---|---|---|
| Idade, anos; mediana (intervalo) | 74.5 (61-90) | 72 (65-86) |
| Brancos; % | 91 | 87 |
| Homens; % | 61 | 48 |

| | | |
|---|---|---|
| Status de desempenho ECOG; %<br>0-1<br>2<br>3 | <br>69<br>29<br>2 | <br>87<br>13<br>0 |
| Blastos na Medula Óssea; %<br><30%<br>≥30% - <50%<br>≥50% | <br>29<br>35<br>37 | <br>23<br>45<br>32 |
| Histórico de alteração hematológica % | 20 | 16 |
| Análises de mutações; % (identificadas/testadas) | | |
| TP53 | 22 (16/74) | 27 (6/22) |
| IDH1 ou IDH2 | 27 (20/74) | 23 (5/22) |
| FLT-3 | 15 (11/74) | 14 (3/22) |
| NPM1 | 19 (14/74) | 18 (4/22) |
| Risco citogenético[a,b] ; % | | |
| Intermediário | 60 | 52 |
| Baixo | 39 | 48 |

[a] Conforme definido pela categorização de risco da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.2014.
[b] Sem mitose em 1 paciente (excluiu risco favorável por análise de hibridização in situ com fluorescência [FISH]).

A mediana do acompanhamento foi de 28.9 meses (intervalo: 0,4 a 42,0 meses) para VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina e 40,4 meses (intervalo: 0,7 a 42,7 meses) para VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina.
Os resultados de eficácia são mostrados nas Tabelas 24 e 25 e foram semelhantes para ambas as combinações.

**Tabela 24. Resultados de eficácia para pacientes recém-diagnosticados com LMA tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante (M14-358)**

| **Desfecho** | **VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina N=84** | **VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina N=31** |
|---|---|---|
| RC, n (%)<br>(IC 95% )<br>Mediana DOR[a] (meses)<br>(IC95% ) | 37 (44)<br>(33, 55)<br>23.5<br>(15.1, 30.2) | 17 (55)<br>(36, 73)<br>21.3<br>(6.9, NR) |
| RCi, n (%)<br>IC 95%<br>Mediana DOR[c] (meses)<br>IC 95% | 23 (27)<br>(18, 38)<br>10.6<br>(5.6, NR) | 6 (19%)<br>(8, 38)<br>6.1<br>(3.0, 16.5) |
| RC+RCi, n (%)<br>IC 95%<br>Mediana DOR[c] (meses)<br>IC 95% | 60 (71)<br>(61, 81)<br>21.9<br>(15.1, 30.2) | 23 (74.2)<br>(55, 88)<br>15.0<br>(7.2, 30.0) |
| RCh, n (%)<br>IC 95%<br>Mediana DOR[a] (meses)<br>IC 95% | 17 (20)<br>(12, 30)<br>7.9<br>(5.8, NR) | 5 (16)<br>(6, 34)<br>7.2<br>(2.4, 15.3) |

| | | |
|---|---|---|
| RC+RCh, n (%)<br>IC 95%<br>Mediana DOR[a] (meses)<br>IC 95% | 54 (64)<br>(53, 74)<br>21.7<br>(14.6, 30.3) | 22 (71)<br>(52, 86)<br>15.3<br>(7.2, 30.2) |
| Taxa de independência de Transfusão, n/N (%)<br>Hemácias[d]<br>Plaquetas[e] | 26/51 (51)<br>16/27 (59) | 13/23 (57)<br>3/5 (60) |

IC = intervalo de confiança; NR = não alcançado.
RC (remissão completa) foi definida como contagem absoluta de neutrófilos ≥1.000/microlitro, plaquetas ≥100.000/microlitro, independência de transfusão de hemácias e medula óssea com <5% de blastos. Ausência de blastos circulantes e blastos com bastões de Auer; ausência de doença extramedular.
RCh (remissão completa com recuperação hematológica parcial) foi definido como <5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação parcial das contagens de sangue periférico (plaquetas> 50.000/microlitro e CTN> 500/microlitro).
RCi (remissão completa com recuperação incompleta do hemograma) foi definido como todos os mesmos critérios para CR, exceto para neutropenia residual <1.000/microlitro ou trombocitopenia <100.000/microlitro.

[a]DOR (duração da resposta) foi definido como o tempo desde a primeira resposta de RC para DOR de RC, ou da primeira resposta de RCi para DOR de RCi, ou da primeira resposta de RC ou RCi para DOR de RC + RCi ou da primeira resposta de RCh para DOR de RCh, ou desde a primeira resposta de RC + RCh para DOR de RC + RCh, até a primeira data de recidiva, progressão clínica da doença ou morte por progressão da doença, o que ocorrer primeiro. DOR mediano da estimativa de Kaplan-Meier.
[b]Avaliado para pacientes que eram dependentes de transfusão de hemácias na avaliação inicial.
[c]Avaliado para pacientes que eram dependentes de transfusão de plaquetas na avaliação inicial.

**Tabela 25. Tempo para resposta em pacientes com LMA tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante (M14-358)**

| Desfecho | VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina N=84 | VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina N=31 |
|---|---|---|
| Tempo médio para MELHOR resposta de RC (meses)<br>Intervalo (meses) | 2,1<br>(0,7 – 10,9) | 3,6<br>(1,2 – 17,6) |
| Tempo médio para a PRIMEIRA resposta de RC + RCh (meses)<br>Intervalo (meses) | 1,0<br>(0,7 – 8,9) | 1,8<br>(0,8 – 13,8) |
| Tempo médio para a PRIMEIRA resposta de RC + RCi (meses)<br>Intervalo (meses) | 1,2<br>(0,7 – 7,7) | 1,9<br>(0,9 – 5,4) |

**VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina**
Os resultados de eficácia são mostrados nas Tabelas 20 e 21.
A sobrevida global mediana (SG) para pacientes em tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina foi de 16,4 meses (IC95% : 11,3, 24,5).
Remissões (RC ou RCh) foram observadas entre subgrupos com diferentes características base. Para os pacientes com citogenética de risco baixo ou intermediário, taxas de remissão semelhantes foram observadas, a taxa foi de 58% ou 70%, respectivamente. Para pacientes com as seguintes mutações identificadas, as remissões foram as seguintes: TP53: 56% (9/16); IDH1/2: 75% (15/20); FLT-3: 64% (7/11) e NPM1: 71% (10/14).

Remissões (RC ou RCi) foram observadas em subgrupos com diferentes características basais. Para pacientes com citogenética de risco baixo ou intermediário, foram observadas taxas de remissão semelhantes, sendo de 67% ou 76%, respectivamente. Para pacientes com as seguintes mutações identificadas, as remissões foram as seguintes: TP53: 56% (9/16), IDH1/2: 90% (18/20), FLT-3: 64% (7/11) e NPM1: 79% (14/11).

A doença residual mínima (DRM) foi avaliada a partir de amostras de aspirado de medula óssea para pacientes que atingiram RC ou RCh após tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina. Desses pacientes, 52% (28/54) atingiram DRM menor que uma célula LMA por $10^3$ leucócitos na medula óssea.

A doença residual mínima foi avaliada a partir de amostras de aspirado de medula óssea em pacientes que atingiram RC ou RCi após tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina. Desses pacientes, 48% (29/60) atingiram DRM menos de uma célula LMA por $10^3$ leucócitos na medula óssea.

Dos pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina, 18% (15/84) atingiram um RC/RCi e subsequentemente receberam transplante de células-tronco.

**VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina**
Os resultados de eficácia são mostrados nas Tabelas 20 e 21.

A sobrevida global média (SG) para pacientes em tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina foi de 16,2 meses (IC95%: 9,1; 27,8).
Remissões (RC ou RCh) foram observadas entre subgrupos com diferentes características base. Para os pacientes com citogenética de risco baixo ou intermediário, taxas semelhantes de remissão foram observadas, a taxa foi de 73% ou 69%, respectivamente. Para pacientes com as seguintes mutações identificadas, as remissões foram as seguintes: TP53: 4/6; IDH1/2: 5/5; FLT-3: 1/3 e NPM1: 4/4.
Remissões (RC ou RCi) foram observadas em subgrupos com diferentes características basais. Para pacientes com citogenética de risco baixo ou intermediário, taxas de remissão semelhantes foram observadas, a taxa foi de 66% (21/32: todas as doses de venetoclax + decitabina) ou 78% (32/41: todas as doses de venetoclax + decitabina), respectivamente. Para pacientes com as seguintes mutações identificadas, as remissões foram as seguintes para todas as doses de venetoclax + decitabina: TP53: 6/11, IDH1/2: 9/9, FLT-3: 3/6 e NPM1: 7/7.
A doença residual mínima (DRM) foi avaliada a partir de amostras de aspirado de medula óssea para pacientes que alcançaram CR ou RCh após tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina. Desses pacientes, 36% (8/22) atingiram DRM menor que uma célula LMA por $10^3$ leucócitos na medula óssea.

A doença residual mínima foi avaliada a partir de amostras de aspirado de medula óssea em pacientes que atingiram RC ou RCi após o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina. Desses pacientes, 39% (9/23) atingiram DRM menos de uma célula LMA por $10^3$ leucócitos na medula óssea.
Dos pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina, 13% (4/31) atingiram um RC/RCi e subsequentemente receberam transplante de células-tronco.

**Estudo VIALE-C**

A eficácia e segurança de VENCLEXTA® (venetoclax) foi avaliada em 211 pacientes com LMA recém-diagnosticada em um estudo multicêntrico randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico (M16-043). VENCLEXTA® (venetoclax) foi estudado em pacientes adultos com idade ≥75 anos ou que apresentavam comorbidades que impediam o uso de quimioterapia intensiva na indução com base em pelo menos um dos seguintes critérios: status de

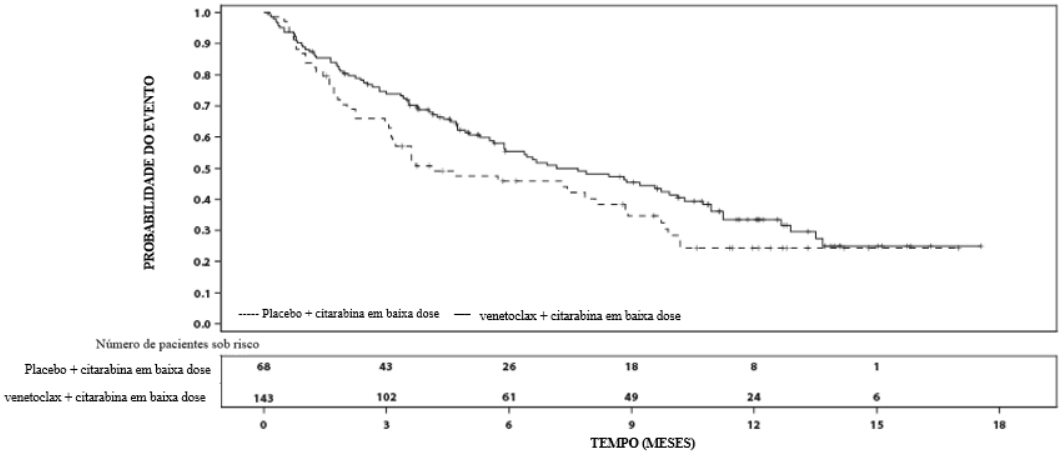
desempenho ECOG basal de 2 a 3, comorbidades cardíaca ou pulmonar grave, insuficiência hepática moderada, ClCr< 45 ml/min ou outra comorbidade.

Os pacientes do VIALE-C completaram o esquema de escalonamento de dose de 4 dias para uma dose final de 600 mg uma vez ao dia durante o primeiro ciclo de tratamento (vide "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**") e receberam VENCLEXTA® (venetoclax) 600 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1 a 28 mais citarabina em dose baixa 20 mg/m$^2$ por via subcutânea (SC) uma vez ao dia nos dias 1-10. O placebo por via oral uma vez ao dia foi administrado nos Dias 1-28 mais citarabina em dose baixa 20 mg/m$^2$ por via subcutânea uma vez ao dia nos Dias 1-10.
Uma vez que a avaliação da medula óssea confirmou uma remissão, definida como menos de 5% de blastos de leucemia com citopenia após o tratamento com o ciclo 1, VENCLEXTA® (venetoclax) ou placebo foi interrompido por até 14 dias ou até CTN ≥500/microlitro e contagem de plaquetas ≥25 × 10$^3$/microlitro. Os pacientes continuaram a receber ciclos de tratamento até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A redução da dose para citarabina em baixa dose não foi implementada no ensaio clínico.

As características demográficas e da doença da linha de base foram semelhantes entre os braços VENCLEXTA® (venetoclax) + citarabina em baixa dose e no braço placebo + citarabina em baixa dose. A idade mediana foi de 76 anos (variação: 36 a 93 anos); 55% eram do sexo masculino e 71% eram brancos, e o status de desempenho do ECOG basal era de 0 ou 1 para 51% dos pacientes e 2 para 42% dos pacientes. Havia 62% dos pacientes com LMA *de novo* e 38% com LMA secundária. No início do estudo, 27% dos pacientes apresentavam contagens de medula óssea ≥30% - <50% e 44% apresentavam ≥ 50%. Risco citogenético intermediário ou baixo estava presente em 63% e 32% dos pacientes, respectivamente. As seguintes mutações foram detectadas em 164 indivíduos com amostras: 19% (31) com TP53, 20% (33) com IDH1 ou IDH2, 18% (29) com FLT3 e 15% (25) com NPM1.

No momento da análise primária para SG, os pacientes tinham um acompanhamento mediano de 12 meses (intervalo: 0,1 a 17,6 meses). A SG mediana no braço venetoclax + citarabina em baixa dose foi de 7,2 meses (IC 95%: 5,6, 10,1) e no braço de placebo + citarabina em baixa dose foi de 4,1 meses (IC 95%: 3,1, 8,8). A razão de risco foi de 0,75 (IC 95%: 0,52, 1,07; p = 0,114), representando uma redução de 25% no risco de morte em indivíduos tratados com venetoclax + citarabina em baixa dose.
A curva de Kaplan-Meier para SG é mostrada na Figura 15.

**Figura 15: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global (análise primária) no VIALE-C**

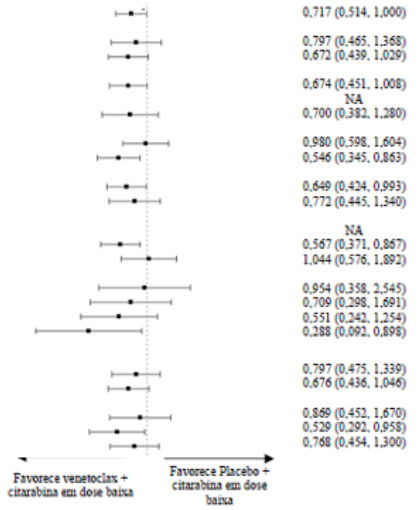



No momento de uma análise adicional para SG, os pacientes tiveram um acompanhamento médio de 17,5 meses (intervalo: 0,1 a 23,5 meses). A SG mediana no braço venetoclax + dose baixa de

citarabina foi de 8,4 meses (IC 95%: 5,9, 10,1) e no grupo placebo + braço dose baixa de citarabina foi de 4,1 meses (IC 95%: 3,1, 8,1). A razão de risco foi de 0,70 (IC 95%: 0,50, 0,99, p nominal = 0,040), representando uma redução de 30% no risco de morte para indivíduos tratados com venetoclax + citarabina em baixa dose. A curva de Kaplan-Meier para SG com 6 meses adicionais de acompanhamento é mostrada na Figura 16.

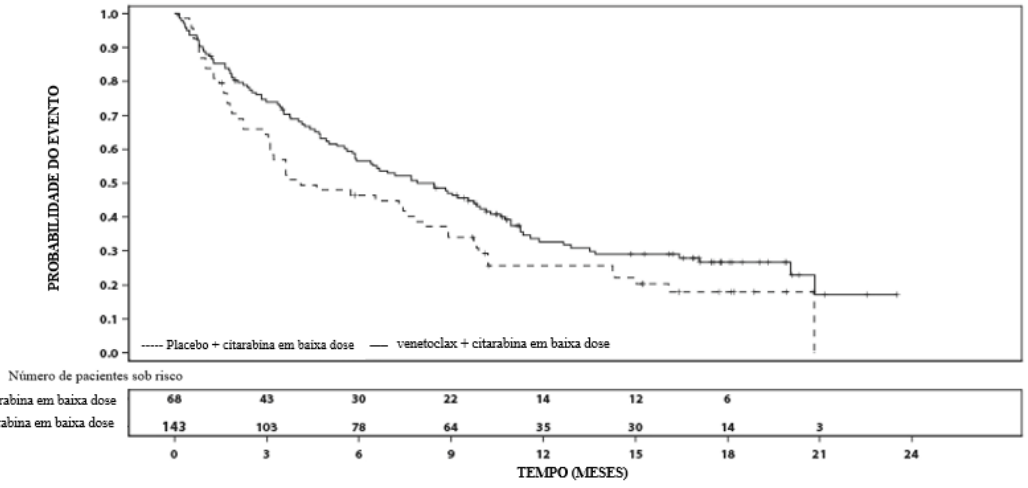
**Tabela 26. Gráfico florestal de sobrevida global por subgrupos de VIALE-C - conjunto de análise completa de dados de acompanhamento de 6 meses**

| | Placebo + citarabina em dose baixa | | venetoclax + citarabina em dose baixa | | HR (95% CI) venetoclax + citarabina em dose baixa vs. Placebo + citarabina em dose baixa |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Mediana (meses) | n/N (%) | Mediana (meses) | |
| **Subgrupos** | 54/68 (79,4) | 4,1 | 99/143 (69,2) | 8,4 | 0,717 (0,514, 1,000) |
| **Idade (anos)** | | | | | |
| < 75 | 20/28 (71,4) | 6,5 | 41/61 (67,2) | 9,8 | 0,797 (0,465, 1,368) |
| ≥ 75 | 34/40 (85,0) | 3,6 | 58/82 (70,7) | 6,6 | 0,672 (0,439, 1,029) |
| **Etnia** | | | | | |
| Branco | 37/47 (78,7) | 4,1 | 68/102 (66,7) | 7,9 | 0,674 (0,451, 1,008) |
| Negro | 0/1 | NA | 2/2 (100,0) | NA | NA |
| Asiático | 17/20 (85,0) | 5,1 | 29/39 (74,4) | 8,9 | 0,700 (0,382, 1,280) |
| **ECOG basal** | | | | | |
| Grau < 2 | 23/34 (67,6) | 8,9 | 51/74 (68,9) | 8,9 | 0,980 (0,598, 1,604) |
| Grau ≥ 2 | 31/34 (91,2) | 2,0 | 48/69 (69,6) | 7,2 | 0,546 (0,345, 0,863) |
| **Status da LMA** | | | | | |
| *De novo* | 36/45 (80,0) | 6,5 | 53/85 (62,4) | 9,2 | 0,649 (0,424, 0,993) |
| LMA secundária | 18/23 (78,3) | 3,2 | 46/58 (79,3) | 5,6 | 0,772 (0,445, 1,340) |
| **Risco Citogenético** | | | | | |
| Favorável | 2/3 (66,7) | NA | 1/1 (100,0) | NA | NA |
| Intermediário | 36/43 (83,7) | 6,5 | 45/90 (60,0) | 10,9 | 0,567 (0,371, 0,867) |
| Fraco | 15/20 (75,0) | 3,6 | 40/47 (85,1) | 4,4 | 1,044 (0,576, 1,892) |
| **Marcador molecular pelo Central Lab** | | | | | |
| FLT3 | 6/9 (66,7) | 9,8 | 13/20 (65,0) | 5,9 | 0,954 (0,358, 2,545) |
| IDH1/2 | 9/12 (75,0) | 9,0 | 13/21 (61,9) | 11,2 | 0,709 (0,298, 1,691) |
| TP53 | 9/9 (100,0) | 2,2 | 21/22 (95,5) | 2,9 | 0,551 (0,242, 1,254) |
| NPM1 | 6/7 (85,7) | 9,8 | 7/19 (36,8) | 20,8 | 0,288 (0,092, 0,898) |
| **LMA com mudanças relacionadas à mielodisplasia (LMA-MRC)** | | | | | |
| Sim | 22/27 (81,5) | 4,1 | 43/57 (75,4) | 5,6 | 0,797 (0,475, 1,339) |
| Não | 32/41 (78,0) | 5,7 | 56/86 (65,1) | 9,7 | 0,676 (0,436, 1,046) |
| **Contagem de blastos na medula óssea** | | | | | |
| < 30% | 13/18 (72,2) | 9,3 | 31/42 (73,8) | 10,2 | 0,869 (0,452, 1,670) |
| 30 - < 50% | 20/22 (90,9) | 3,4 | 26/36 (72,2) | 8,4 | 0,529 (0,292, 0,958) |
| ≥ 50% | 21/28 (75,0) | 5,7 | 42/65 (64,6) | 6,7 | 0,768 (0,454, 1,300) |




"NA" – Não disponível
Nota: A razão de risco (HR) não estratificada é exibida no eixo X com escala logarítmica
IC: Intervalo de confiança
Mediana (IC 95%) e HR (IC 95%) são calculados apenas para o subgrupo com dados disponíveis
A idade e o status da LMA são baseados em EDC
Os dados incluídos estão sujeitos a uma data de corte de 15 de agosto de 2019 - Fonte: 20200831-BR-01 Figura Q9__1 (VIALE-C).

**Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global (análise adicional de 6 meses) no VIALE-C**



Os resultados de eficácia para os desfechos secundários da análise primária são mostrados na Tabela 27 e abaixo da tabela.

**Tabela 27. Resultados de eficácia para desfechos secundários da análise primária do VIALE-C**

| **Desfecho** | **VENCLEXTA® (venetoclax) + citarabina em baixa dose N=143** | **Placebo + citarabina em baixa dose N=68** |
|---|---|---|
| **Desfechos de eficácia secundários** | | |
| RC, n (%)<br>(IC 95%)<br>Mediana DOR[a] (meses)<br>(IC 95%) | 39 (27)<br>(20, 35)<br>11.1<br>(5.9,NR) | 5 (7)<br>(2, 16)8.3<br>(3.1, 8.3) |
| RC+RCi, n (%)<br>(IC95% )<br>Mediana DOR[a] (meses)<br>(IC 95%) | 68 (48)<br>(39, 56)<br>10.8<br>(5.9,NR) | 9 (13)<br>(6, 24)<br>6.2<br>(1.1, NR) |
| RC+RCh, n (%)<br>(IC 95% )<br>Mediana DOR[a] (meses)<br>(IC 95%) | 67 (47)<br>(39, 55)<br>11.1<br>(5,5,NR) | 10 (15)<br>(7, 25)<br>6.2<br>(1.1,NR) |
| Independencia de transfusão[b] taxa, n (%)<br>Plaquetas<br>(IC 95%)<br>Hemácias, n (%)<br>(IC 95%) | <br>68 (48)<br>(39, 56)<br>58 (41)<br>(32, 49) | <br>22 (32)<br>(22, 45)<br>12 (18)<br>(10, 29) |

IC = intervalo de confiança; RC+RCi = remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta do hemograma; RC+RCh = remissão completa + remissão completa com recuperação hematológica parcial; DOR = duração da resposta; n = número de respostas, NR = não alcançado.

[a]DOR (duração da resposta) foi definido como o tempo da primeira resposta de RC para DOR de RC, da primeira resposta de RC ou RCi para DOR de RC + RCi, ou da primeira resposta de RC ou RCh para DOR de RC + RCh, até a primeira data de recaída morfológica confirmada, doença progressiva confirmada ou morte devido à progressão da doença, o que ocorreu mais cedo. DOR mediano da estimativa de Kaplan-Meier.

[b]A independência da transfusão é definida como um período de pelo menos 56 dias consecutivos (≥56 dias) sem transfusão após a primeira dose do medicamento em estudo e na ou antes da última dose do medicamento em estudo +30 dias, ou antes da recidiva ou progressão da doença ou antes do início da terapia pós-tratamento, o que ocorrer primeiro.

A taxa de RC + RCi no início do Ciclo 2 para VENCLEXTA® (venetoclax) + citarabina em baixa dose foi de 34% (IC 95%: 27, 43) e para placebo + citarabina em baixa dose foi de 3% (IC 95%: 0,4, 10) O tempo médio para a primeira resposta de RC + RCi foi de 1,1 mês (intervalo: 0,8 a 4,7 meses) com venetoclax + tratamento com citarabina em baixa dose. O tempo médio para melhor resposta de RC + RCi foi de 1,2 mês (variação: 0,8 a 5,9 meses).

A resposta residual mínima à doença foi definida como menos de uma célula LMA por $10^3$ leucócitos na medula óssea. Para os pacientes que tiveram avaliação de DRM (113 pacientes no

braço VENCLEXTA® (venetoclax) + citarabina em baixa dose e 44 no braço placebo + citarabina em baixa dose), o valor médio de DRM (%) foi menor no braço VENCLEXTA® (venetoclax) em comparação com o braço do placebo (0,42 e 7,45, respectivamente). Um número maior de pacientes alcançou resposta de RC + RCi e DRM no braço VENCLEXTA® (venetoclax) em comparação ao braço placebo: 8 pacientes (6%) (IC 95%: 2, 11) vs 1 paciente (1%) (IC 95%: 0, 8), respectivamente.

A fadiga relatada pelo paciente foi avaliada pelo Sistema de Informação de Medição de Resultados Reportados ao Paciente (PROMIS), Formulário Curto de Fadiga do Câncer (SF 7a) e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi avaliada pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento da Qualidade do Câncer. Questionário de Vida Núcleo (EORTC QLQ-C30) status de saúde global/qualidade de vida (GHS/QV). Os pacientes que receberam venetoclax + citarabina em baixa dose não apresentaram decréscimo significativo na fadiga ou na QVRS em comparação com placebo + citarabina em baixa dose e observaram redução na PROMIS Cancer Fatigue e melhora na QHS/QV. Em relação ao placebo + citarabina em baixa dose, os pacientes que receberam venetoclax + citarabina em baixa dose observaram redução no PROMIS Cancer Fatigue que alcançou uma diferença mínima importante (MID) entre os dois braços de 3 pontos no Dia 1 dos ciclos 3 e 5 (-2.940 versus 1,557, -5,259 versus -0,336, respectivamente, com pontuação mais baixa indicando melhora no sintoma de fadiga). Pacientes que receberam VENCLEXTA® (venetoclax) + citarabina em baixa dose observaram melhora no GHS/QV que alcançou MID de 5 pontos no Dia 1 dos ciclos 5, 7 e 9 versus placebo + citarabina em baixa dose (16,015 vs 2,.627, 10,599 vs 3,481 e 13,299 vs 6,918, respectivamente, com maior pontuação indicando melhora na qualidade de vida).
A SLE mediana para VENCLEXTA® (venetoclax) + citarabina em baixa dose foi de 4,7 meses (IC 95%, 3,7, 6,4) em comparação com 2,0 meses (IC 95%, 1,6, 3,1) para placebo + citarabina em baixa dose com HR (IC 95%) ) de 0,58 (0,42, 0,82).

**- Estudo M14-387**
A eficácia de VENCLEXTA® (venetoclax) foi estabelecida em um estudo clínico não randomizado de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose (n=82) em pacientes recém-diagnosticados com LMA não elegíveis para quimioterapia intensiva, incluindo pacientes com exposição anterior a agente hipometilante para um distúrbio hematológico antecedente.
Os pacientes iniciaram o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) por meio de um cronograma de escalonamento de dose até uma dose final de 600 mg uma vez por dia. Durante a fase de escalonamento de dose, os pacientes receberam profilaxia para SLT e foram hospitalizados para monitoramento. A citarabina a uma dose de 20 mg/m$^2$ foi administrada por via subcutânea, uma vez ao dia nos Dias 1-10 de cada ciclo de 28 dias, começando no Ciclo 1 Dia 1.
Uma vez que a avaliação da medula óssea confirmou uma remissão, definida como menos de 5% de blastos de leucemia com citopenia após o tratamento com o Ciclo 1, o VENCLEXTA® (venetoclax) ou placebo foi interrompido por até 14 dias ou até CTN ≥500/microlitro e contagem de plaquetas ≥50 × 10$^3$/microlitro.
Os pacientes continuaram a receber ciclos de tratamento até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A redução da dose para citarabina em baixa dose não foi implementada nos estudos clínicos.

A Tabela 28 resume as características iniciais demográficas e da doença da população de estudo.

**Tabela 28. Características do paciente na linha de base para pacientes com LMA tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose no estudo M14-387**

| Característica | VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose<br>N = 82 |
|---|---|
| Idade, anos; mediana (intervalo) | 74 (63-90) |
| Brancos; % | 95 |
| Homens; % | 65 |
| Status de desempenho ECOG; %<br>0-1<br>2<br>3 | <br>71<br>28<br>1 |
| Blastos na Medula Óssea; %<br><30%<br>≥30% - <50%<br>≥50% | <br>33<br>22<br>44 |
| Histórico de alteração hematológica % | 48 |
| Análises de mutações; % (identificadas/testadas) | |
| TP53 | 14 (10/70) |
| IDH1 or IDH 2 | 26 (18/70) |
| FLT- 3 | 21 (16/70) |
| NPM1 | 13 (9/70) |
| Risco citogenético [a]; % | |
| Intermediário | 60 |
| Baixo | 32 |
| Sem Mitoses | 9 |
| [a]Conforme definido pela categorização de risco da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.2014 | |

A mediana de acompanhamento foi de 41,7 meses (intervalo: 0,3 a 54,0 meses). Os resultados de eficácia são mostrados nas Tabelas 27 e 29.

**Tabela 29. Resultados de eficácia para pacientes recém-diagnosticados com LMA tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose (M14-387)**

| Desfecho | VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose N=82 |
|---|---|
| RC, n (%)<br>IC 95%<br>Mediana DOR[a] (meses)<br>IC 95% | 21 (26)<br>17 - 36)<br>14,8<br>(7,2; NR) |
| RCi, n (%)<br>IC 95%<br>Mediana DOR[b] (meses)<br>IC 95% | 23 (28)<br>(19, 39)<br>4,7<br>(2,6; 5,6) |
| RC+RCi, n (%)<br>IC 95%<br>Mediana DOR[b] (meses)<br>IC 95% | 44 (54))<br>(42; 65)<br>9,8(5,3;14,9) |
| RCh, n (%)<br>IC 95%<br>Mediana DOR[a] (meses)<br>IC 95% | 17 (21)<br>(13; 31)<br>6,6<br>(2,8; 11,0) |
| RC+RCh, n (%)<br>IC 95%<br>Mediana DOR[a] (meses)<br>IC 95% | 38 (46)<br>(35; 58)<br>11,0<br>(6,1; 28,2) |
| Taxa de independência de Transfusão, n/N (%)<br>Hemácias[c]<br>Plaquetas[d] | <br>24/53 (45)<br>14/23 (61) |

IC = intervalo de confiança; NR = não atingido.
RC (remissão completa) foi definida como contagem absoluta de neutrófilos ≥1.000/microlitro, plaquetas ≥100.000/microlitro, independência de transfusão de hemácias e medula óssea com <5% de blastos. Ausência de blastos circulantes e blastos com bastões de Auer; ausência de doença extramedular.
RCh (remissão completa com recuperação hematológica parcial) foi definida como <5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação parcial das contagens de sangue periférico (plaquetas> 50.000/microlitro e CTN> 500/microlitro).
CRi (remissão completa com recuperação incompleta de hemograma) foi definida como todos os mesmos critérios para RC, exceto para neutropenia residual <1.000/microlitro ou trombocitopenia <100.000/microlitro.

[a] DOR (duração da resposta) foi definida como o tempo desde a primeira resposta da RC para DOR de RC ou para primeira resposta de RCi para DOR de RCi, ou para primeira resposta de RC ou RCi para DOR de RC+RCi, ou para primeira resposta de RCh para DOR de RCh, ou para primeira resposta de RC para RCh para DOR de RC+RCh até a primeira data da recidiva, progressão clínica da doença ou morte devido à progressão da doença, o que ocorreu primeiro. Mediana DOR através de estimativa por Kaplan-Meier.
[b]Avaliado para pacientes que eram dependentes de transfusão de hemácias na avaliação inicial.
[c]Avaliado para pacientes que eram dependentes de transfusão de plaquetas na avaliação inicial.

**Tabela 30. Tempo para Resposta em Pacientes com LMA Tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em Combinação citarabina em baixa dose (M14-387)**

| Desfecho | VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose N=82 |
|---|---|
| Tempo médio para MELHOR resposta de RC (meses)<br>Intervalo (meses) | 3,0<br>(0,9 – 22,4) |
| Tempo médio para a PRIMEIRA resposta de RC + RCh (meses)<br>Intervalo (meses) | 1,0<br>(0,8 – 9,4) |
| Tempo médio para a PRIMEIRA resposta de RC + RCi (meses)<br>Intervalo (meses) | 1,4<br>(0,8– 14,9) |

A sobrevida global média (SG) para pacientes em tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose foi de 9,7 meses (95% CI: 5,7; 14,0).
Remissões (RC ou RCh) foram observadas entre subgrupos com diferentes características base. Para os pacientes com citogenética de risco baixo ou intermediário, taxas semelhantes de remissão foram observadas, a taxa foi de 35% ou 57%, respectivamente. Para pacientes com as seguintes mutações identificadas, as remissões foram as seguintes: TP53: 20% (2/10), IDH1/2: 67% (12/18), FLT-3: 33% (5/15) e NPM1: 89% (8/9).
Remissões (RC ou RCi) foram observadas em subgrupos com diferentes características basais. Para pacientes com citogenética de risco baixo ou intermediário, foram observadas taxas de remissão semelhantes, sendo 42% ou 63%, respectivamente. Para pacientes com as seguintes mutações identificadas, as remissões foram as seguintes: TP53: 30% (3/10), IDH1 / 2: 72% (13/18), FLT-3: 40% (6/15) e NPM1: 89% (8/9).

A doença residual mínima (DRM) foi avaliada na medula óssea para pacientes que alcançaram CR ou CRh após tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose. Desses pacientes, 34% (13/38) atingiram DRM menor que uma célula LMA por $10^3$ leucócitos na medula óssea.
A doença residual mínima foi avaliada na medula óssea em pacientes que atingiram CR ou CRi após o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose. Desses pacientes, 32% (14/44) atingiram DRM menos de uma célula LMA por $10^3$ leucócitos na medula óssea.
Dos pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose, 1% (1/82) atingiram uma RC/RCi e subsequentemente receberam transplante de células-tronco.

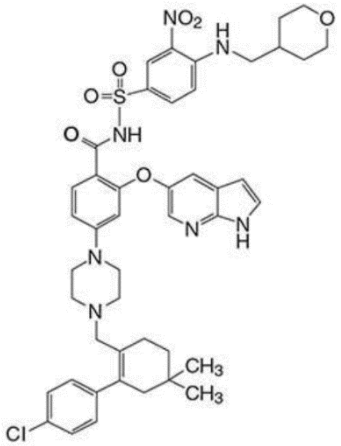
**Referências Bibliográficas**


1. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study.Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):768-778
2. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):65-75.
3. Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. Blood. 2018 Apr 12;131(15):1704-1711.
4. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2018 Feb;19(2):216-228.

5. Wei A, Strickland S, Roboz G, et al. Safety and efficacy of venetoclax plus low-dose cytarabine in treatment-naive patients aged ≥65 years with acute myeloid leukemia. Blood 2016 128:102.
6. Ian W. Flinn, John G. Gribben, Martin J. S. Dyer, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood 2019 March 12 doi:10.1182/blood-2019-01-896290
7. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy: phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 2020 Mar 27;blood.2020004856.
8. Kater AP, Arslan O, Demikran F, et al. Efficacy Of Venetoclax In Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Endpoint Analysis Of The International Phase 3b Trial (Venice I). Poster presented at EHA on June 12,2020. Poster: S156.
9. Cochrane T, Enrico A, Gomez-Almaguer D, et al. Impact of Venetoclax Monotherapy on the Quality of Life of Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results From VENICE II Phase 3b Trial. Poster presented at EHA on June 12,2020. Poster: EP701.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ativo de VENCLEXTA® (venetoclax) é um sólido amarelo claro a amarelo escuro com fórmula empírica $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$ e peso molecular de 868,44. VENCLEXTA® (venetoclax) tem solubilidade muito baixa em água.
O nome químico de VENCLEXTA® (venetoclax) é definido como 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-em-1-il]metil}piperazina-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-iloxi)benzamida) e possui a seguinte estrutura química:




### Mecanismo de ação

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

**Propriedades Farmacodinâmicas**

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

**Propriedades Farmacocinéticas**

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

**- Efeito dos Alimentos**
A administração com uma refeição de baixo teor de gordura aumentou a exposição de venetoclax em cerca de 3,4 vezes e a administração com uma refeição rica em gorduras aumentou a exposição de venetoclax de 5,1 para 5,3 vezes em comparação com condições de jejum. VENCLEXTA® (venetoclax) deve ser administrado durante as refeições (veja "8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).

**- Distribuição**
VENCLEXTA® (venetoclax) é fortemente ligado às proteínas do plasma humano com fração livre no plasma <0,01 em uma faixa de concentração de 1-30 µM (0,87-26 µg/mL). A proporção média de sangue para plasma foi de 0,57. A estimativa da população para o volume aparente de distribuição ($Vd_{ss}$/F) de venetoclax variou de 256–321L em pacientes.

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

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

**- Populações especiais**
**Idade, Etnia, Gênero e Peso:** baseando-se na análise farmacocinética populacional, idade, etnia, gênero e peso não afetaram a liberação de venetoclax.
**Uso pediátrico:** a farmacocinética de venetoclax não foi avaliada em pacientes <18 anos (veja em **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Populações especiais"**).
**Insuficiência renal:** com base em uma análise farmacocinética da população, que incluiu 321 pacientes com insuficiência renal leve (ClCr ≥ 60 e < 90 mL/min), 219 pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr ≥30 e <60 mL / min), 6 pacientes com insuficiência renal grave (ClCr <30 mL/min) e 224 pacientes com função renal normal (ClCr ≥90 mL/min), as exposições de venetoclax em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave foram semelhantes àqueles com função renal normal. A farmacocinética de venetoclax não foi estudada

em pacientes com ClCr <15 mL/min ou indivíduos em diálise (veja em **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Populações especiais"**).
**Insuficiência hepática:** com base em uma análise farmacocinética da população que incluiu 69 pacientes com insuficiência hepática leve, 7 pacientes com insuficiência hepática moderada e 429 pacientes com função hepática normal, as exposições de venetoclax foram semelhantes em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada e função hepática normal. A insuficiência hepática leve foi definida como bilirrubina normal total e aspartato transaminase (AST) > que o limite superior normal (ULN) ou bilirrubina total >1,0 a 1,5 vezes o ULN, insuficiência hepática moderada como bilirrubina total >1,5 a 3,0 vezes o ULN, e insuficiência hepática grave como bilirrubina total > 3,0 ULN.
Em um estudo dedicado a insuficiência hepática, a $C_{máx}$ e a AUC de venetoclax em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B) foram semelhantes às dos pacientes com função hepática normal. Em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), a média da $C_{máx}$ do venetoclax foi semelhante à dos indivíduos com função hepática normal, mas a AUC do venetoclax foi 2,3 a 2,7 vezes superior à dos pacientes com função hepática normal. (veja em **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).

**- Interações medicamentosas**
**Inibidores da CYP3A:** a coadministração de 400 mg de cetoconazol uma vez ao dia, um forte inibidor da CYP3A, P-gp e inibidor da BCRP, por 7 dias em 11 pacientes com linfoma não-Hodgkin tratados previamente aumentou a $C_{max}$ de venetoclax em 130% e $AUC_{\infty}$ em 540%.
A coadministração de 50 mg de ritonavir uma vez ao dia, um forte inibidor da CYP3A, P-gp e inibidor da OATP1B1/B3, por 14 dias em 6 pacientes sadios aumentou a $C_{max}$ de venetoclax em 140% e $AUC_{\infty}$ em 690%.
Comparado com 400 mg de venetoclax administrado isoladamente, a administração concomitante de 300 mg de posaconazol, um forte inibidor da CYP3A e da P-gp, com 50 mg e 100 mg de venetoclax durante 7 dias em 12 pacientes com LMA recém-diagnosticados resultou em um aumento de 61% e 86% na $C_{máx}$ de venetoclax, respectivamente. A $AUC_{24}$ do venetoclax foi 90% e 144% maior, respectivamente.

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

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

**Ibrutinibe:** em pacientes com LCM, quando 400 mg de venetoclax foram combinados com ibrutinibe (560 mg), a $C_{max}$ e a $AUC_{24}$ de venetoclax foram 92% e 120% maiores, respectivamente, quando comparado à monoterapia com venetoclax em pacientes com LLC.

**azitromicina:** A coadministração de 500 mg de azitromicina, no primeiro dia seguida de 250 mg de azitromicina durante 4 dias em 12 indivíduos saudáveis diminuiu a $C_{max}$ de venetoclax em 25% e a $AUC_{\infty}$ em 35%.

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

**varfarina:** em um estudo de interação medicamento-medicamento em 3 voluntários saudáveis, a administração de 400 mg de venetoclax em dose única com 5 mg de varfarina resultou em um aumento de 18% para 28% na $C_{max}$ e $AUC_{\infty}$ da R-varfarina e S-varfarina.

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

**- Estudos *in vitro***
Os estudos *in vitro* indicaram que venetoclax não é um inibidor ou indutor da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes. O venetoclax é um inibidor fraco da UGT1A1 *in vitro* mas, não é previsto causar uma inibição clinicamente relevante da UGT1A1. O venetoclax não é um inibidor da UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7.
O venetoclax é um substrato de P-gp e BCRP, bem como um inibidor da P-gp e BCRP e fraco inibidor da OATP1B1 *in vitro*. Não é esperado que venetoclax iniba OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K em concentrações clinicamente relevantes.

**Dados de segurança pré-clínicos**

**- Carcinogenicidade, mutagênese e alterações na fertilidade**
O VENCLEXTA® (venetoclax) e o principal metabólito humano M27 não foram carcinogênicos em um estudo de carcinogenicidade em camundongos transgênicos (Tg.rasH2) de 6 meses em doses orais até 400 mg/kg/dia de VENCLEXTA® (venetoclax) e em dose única de 250 mg/kg/dia de M27. As margens de exposição (AUC), relativas à AUC clínica a 400 mg/dia, foram aproximadamente 2 vezes para o VENCLEXTA® (venetoclax) e 5,8 vezes para o M27.
VENCLEXTA® (venetoclax) não foi mutagênico em um ensaio *in vitro* de mutagenicidade bacteriana (Ames), não induziu anormalidades numéricas ou estruturais em um ensaio *in vitro* de anormalidade cromossômica utilizando linfócitos periféricos de sangue humano, e não foi clastogênico em um ensaio *in vivo* de micronúcleos da medula óssea de camundongos em doses de até 835 mg/kg. O metabólito M27 foi negativo para a atividade genotóxica nos ensaios *in vitro* de Ames e de anormalidade cromossômica. Estudos de desenvolvimento embrionário precoce e de fertilidade foram realizados com VENCLEXTA® (venetoclax) em camundongos machos e fêmeas. Estes estudos avaliaram o acasalamento, a fertilização e o desenvolvimento embrionário por meio de implantação. Não houve efeitos de venetoclax nos ciclos estrais, acasalamento, fertilidade, corpo lúteo, implantes uterinos ou embriões vivos por ninhada, em doses de até 600 mg/kg/dia (em camundongos machos e fêmeas, com aproximadamente 2,8 e 3,2 vezes a exposição AUC humana na dose de 400 mg, respectivamente). No entanto, um risco para a fertilidade masculina humana existe com base na toxicidade testicular (perda de células germinativas) observada em cães em todas as doses examinadas (exposições de 0,5 a 18 vezes a exposição AUC humana na dose de 400 mg). A reversibilidade deste achado não foi demonstrada.

**- Toxicidade e/ou farmacologia animal**
Além da perda de células germinativas testiculares, outras toxicidades foram observadas em estudos em animais com venetoclax que incluíram reduções dose-dependentes de linfócitos e massa de glóbulos vermelhos. Ambos os efeitos foram reversíveis após a interrupção da administração de venetoclax, com recuperação dos linfócitos ocorrendo em 18 semanas após o tratamento. As células-B e células-T foram afetadas, mas as perdas mais significativas ocorreram com células-B. A diminuição de linfócitos não foi associada com infecções oportunistas. O metabólito M27 administrado por via oral a camundongos teve efeitos semelhantes ao VENCLEXTA® (venetoclax), isto é diminuição de linfócitos e massa de glóbulos vermelhos, mas de menor magnitude, consistente com sua baixa potência farmacológica *in vitro*.
VENCLEXTA® (venetoclax) também causou necrose de célula única em vários tecidos, incluindo a vesícula biliar e pâncreas exócrino, sem evidência de ruptura da integridade do tecido ou disfunção dos órgãos; estes achados foram de magnitude mínima a leve. Após um período de dose de 4 semanas e subsequente período de recuperação de 4 semanas, a necrose mínima de célula única ainda estava presente em alguns tecidos e a reversibilidade não foi avaliada por períodos mais longos de dosagem ou de recuperação.

Além disso, após aproximadamente 3 meses de administração diária em cães, venetoclax causou descoloração branca e progressiva do pelo, devido à perda de pigmento melanina. Não foram observadas alterações na qualidade do pelo ou da pele, nem em outros tecidos pigmentados examinados (por exemplo, a íris e o fundo ocular do olho). A reversibilidade das alterações do pelo não foi avaliada em cães.
Em camundongos fêmeas grávidas, a exposição sistêmica materna (AUC) ao venetoclax foi aproximadamente 14 vezes superior à exposição em humanos em uma dose de 400 mg. Níveis mensuráveis de radioatividade nos tecidos fetais (fígado, trato GI) foram >15 vezes menores que os níveis maternos nos mesmos tecidos. A radioatividade derivada de venetoclax não foi detectada no sangue fetal, cérebro, olhos, coração, rim, pulmão, músculo ou medula espinhal.
Venetoclax foi administrado (dose única; 150 mg/kg por via oral) em camundongos lactentes com 8-10 dias de parto. O venetoclax identificado no leite foi 1,6 vezes menor do que no plasma. A droga principal (venetoclax) representou a maior parte do total de material relacionado ao medicamento no leite, com níveis vestigiais de 3 metabólitos.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Síndrome da Lise Tumoral (SLT)

Síndrome da Lise Tumoral, incluindo eventos fatais e falência renal com necessidade de diálise, ocorreram em pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax), (veja em **“9. REAÇÕES ADVERSAS”**).
VENCLEXTA® (venetoclax) pode causar uma rápida redução do tumor e, portanto, representa um risco para SLT no início e durante a fase de escalonamento de dose. Alterações nos eletrólitos consistentes com SLT, que exigem rápido gerenciamento, podem ocorrer 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 (função renal particularmente reduzida), carga tumoral e esplenomegalia em LLC e em LCM (veja em **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”**). Todos os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco e devem receber profilaxia apropriada para SLT, incluindo hidratação e uso de agentes anti-hiperuricemicos. Monitore a composição sanguínea e gerencie prontamente as anormalidades. Empregue medidas mais intensivas (hidratação intravenosa, monitoramento frequente e hospitalização) à medida que o risco global aumentar. Interrompa a dose se necessário; ao reiniciar VENCLEXTA® (venetoclax), siga as orientações para modificação da dose (veja em **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”**).
O uso concomitante de VENCLEXTA® (venetoclax) e um inibidor forte ou moderado da CYP3A aumenta a exposição de venetoclax e pode aumentar o risco de SLT no início e durante a fase de escalonamento de dose (veja em **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”** e **“6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”**). Além disso, os inibidores da P-gp podem aumentar a exposição ao venetoclax (veja em **“6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”**).

### Neutropenia

Foram apresentadas neutropenias de grau 3 ou 4 em pacientes com LLC tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em estudos de combinação e monoterapia (veja em **“9. REAÇÕES ADVERSAS”**). Em pacientes com LCM, ocorreu neutropenia de grau 3 ou 4 em pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com ibrutinibe. Em pacientes com LMA, neutropenias de grau 3 ou 4 são comuns antes do início do tratamento. A contagem de

neutrófilos pode piorar com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante ou com citarabina em baixa dose. A neutropenia pode recorrer com ciclos subsequentes da terapia. Monitore os hemogramas completos durante todo o período do tratamento. Interrupções da dose ou reduções da dose são recomendadas no caso de neutropenia grave. Considere medidas de suporte, incluindo antimicrobianos para qualquer sinal de infecção e o uso profilático de fatores de crescimento (por exemplo, G-CSF) (veja em **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR", "4. CONTRAINDICAÇÕES", "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"** e **"3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS"**).

**Infecções Graves**

Infecções graves, incluindo eventos de sepse e eventos com desfecho fatal, foram relatadas em pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) (veja em **"5. REAÇÕES ADVERSAS"**). Monitore os pacientes para febre e quaisquer sintomas de infecção e trate imediatamente. Interromper a dosagem conforme apropriado.

**Imunizações**

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

**Cuidados e advertências em populações especiais**

**- Reprodução, gravidez e lactação**
Estudos em animais demonstraram toxicidade embriofetal.

**Dados em animais:** em estudos de desenvolvimento embriofetal, VENCLEXTA® (venetoclax) foi administrado em camundongos fêmeas e coelhas grávidas para avaliar os efeitos potenciais após a implantação e subsequente desenvolvimento embriofetal durante os respectivos períodos de organogênese. Em camundongos, venetoclax foi associado com o aumento da perda pós-implantação e diminuição do peso corpóreo fetal em 150 mg/kg/dia (exposição materna de aproximadamente 1,2 vezes a exposição AUC humana na dose de 400 mg). Em coelhas, 300 mg/kg/dia de venetoclax produziu toxicidade materna, mas nenhuma toxicidade fetal (exposição materna de aproximadamente 0,2 vezes a exposição AUC humana na dose de 400 mg). Não foi observada teratogenicidade nos camundongos ou coelhas. Adicionalmente, o M27 administrado na dose máxima viável de 250 mg/kg/dia em um estudo de desenvolvimento embriofetal de camundongo não produziu toxicidade embriofetal ou teratogênese. A dose de M27 de 250 mg/kg/dia resultou em exposições maternas que foram aproximadamente 9 vezes a exposição AUC M27 humana a uma dose de 400 mg/dia de VENCLEXTA® (venetoclax).
**Reprodução:** mulheres com potencial reprodutivo devem fazer o teste de gravidez antes do início de VENCLEXTA® (venetoclax). Mulheres com potencial reprodutivo devem usar um contraceptivo efetivo durante todo o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) e no mínimo 30 dias após a última dose. Com base nos resultados obtidos em animais, a fertilidade masculina pode ser comprometida pelo tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) (veja em **"3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos"**).
**Gravidez:** VENCLEXTA® (venetoclax) não deve ser utilizado durante a gravidez. Não existem dados adequados e bem controlados sobre o uso de VENCLEXTA® (venetoclax) em mulheres grávidas. Os estudos com animais mostraram toxicidade embriofetal.

**Categoria de risco: C**
**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista**.

**Lactação:** a excreção de VENCLEXTA® (venetoclax) ou seus metabólitos no leite humano é desconhecida. Dados disponíveis em estudos com animais mostraram excreção de venetoclax/metabólitos de venetoclax no leite (vide item **"3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos"**).
O risco para recém-nascidos e/ou lactentes não pode ser excluído. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax).

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**
**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**- Uso em crianças**
A segurança e eficácia de VENCLEXTA® (venetoclax) em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foi estabelecida.
Em um estudo de toxicologia juvenil, camundongos de 7 a 60 dias de idade receberam doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/dia de VENCLEXTA® (venetoclax) por gavagem oral. Os sinais clínicos de toxicidade incluíram diminuição da atividade, desidratação, palidez da pele e postura arqueada com doses ≥ 30 mg/kg/dia. Além disso, os efeitos da mortalidade e do peso corporal ocorreram em doses de 100 mg/kg/dia. Outros efeitos relacionados ao venetoclax foram reduções reversíveis nos linfócitos com doses ≥10 mg/kg/dia, que foram consistentes com os camundongos adultos e considerados não adversos.

O Nível de Evento Adverso Não Observado (NOAEL) para VENCLEXTA® (venetoclax) de 10 mg/kg/dia em camundongos é aproximadamente 0,06 vezes uma dose clínica de 400 mg em uma base de mg/m$^2$ para uma criança de 20 kg.

**- Uso em idosos**
Não é necessário ajuste específico de dose para os pacientes idosos (≥65 anos). Não foram observadas diferenças clinicamente significativas em segurança ou eficácia entre pacientes <65 anos de idade e aqueles com ≥65 anos de idade nos estudos de combinação e monoterapia.

**- Insuficiência renal**
Não foram conduzidos estudos clínicos específicos em pacientes com insuficiência renal. Não é necessário qualquer ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (ClCr ≥ 30 mL/min).
Embora o comprometimento renal grave (ClCr ≥15 mL/min e <30 mL/min) não tenha afetado a farmacocinética do venetoclax em 6 pacientes com LMA, a experiência clínica é limitada e a dose recomendada não foi determinada para pacientes com insuficiência renal grave (ClCrr < 30 mL/min) ou em pacientes em diálise (veja "**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS"**).
Pacientes com função renal diminuída (ClCr < 80 mL/min) podem exigir a profilaxia e monitoramento mais intensos para reduzir o risco de SLT quando o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) for iniciado (veja em "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).

**- Insuficiência hepática**
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (veja em "**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS"**). Recomenda-se uma redução da dose de 50% durante o tratamento em pacientes com insuficiência hepática grave. O monitoramento desses pacientes deve ser realizado mais de perto quanto aos sinais de toxicidade.

**Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas**

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

**Abuso de drogas e dependência**

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

**Atenção: Contém os corantes, óxido de ferro amarelo (VENCLEXTA® 10 mg, 50 mg e 100 mg), óxido de ferro vermelho (VENCLEXTA® 50 mg) e óxido de ferro preto (VENCLEXTA® 50 mg), que podem eventualmente, causar reações alérgicas.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Efeitos de outros medicamentos em VENCLEXTA® (venetoclax)**

VENCLEXTA® (venetoclax) é predominantemente metabolizado pela CYP3A4.

**- Inibidores da CYP3A**
A coadministração de cetoconazol aumentou a $C_{max}$ de venetoclax em 130% e a $AUC_{\infty}$ 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 $C_{máx}$ de venetoclax, respectivamente. A $AUC_{24}$ do venetoclax foi 90% e 144% maior, respectivamente (veja em "**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS"**).

Para pacientes que requerem o uso concomitante de VENCLEXTA® (venetoclax) com inibidores fortes da CYP3A (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) ou inibidores moderados da CYP3A (por exemplo, ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, dronaderona, fluconazol, verapamil) a administração da dose de VENCLEXTA® (venetoclax) deve ser realizada de acordo com o apresentado na Tabela 35. Monitore de perto os pacientes para sinais de toxicidade ao VENCLEXTA® (venetoclax) (veja em **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).

Retome a dose de VENCLEXTA® (venetoclax) que estava sendo administrada antes do início do uso do inibidor da CYP3A, 2 a 3 dias após a descontinuação do uso do inibidor (veja em **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).
Produtos à base de toranja (grapefruit), laranja azeda e carambola devem ser evitados durante o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax), uma vez que contém inibidores da CYP3A.

**- Inibidores da OATP1B1/1B3 e P-gp**
A coadministração de uma dose única de rifampicina, uma inibidora da OATP1B1/1B3 e P-gp, aumentou a $C_{max}$ de venetoclax em 106% e a $AUC_{\infty}$ em 78% (veja em **"3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS"**).

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

**- Indutores da CYP3A**
A coadministração de rifampicina, um forte indutor da CYP3A, uma vez ao dia diminuiu a $C_{max}$ de venetoclax para 42% e a $AUC_{\infty}$ para 71%. Evitar o uso concomitante de VENCLEXTA® (venetoclax) com indutores fortes da CYP3A (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, Erva de São João) ou indutores moderados da CYP3A (por exemplo, bosentana, efavirenz, etravirina, modafinila, nafcilina). Considerar tratamentos alternativos com menos indução da CYP3A (veja em **"3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS"**).

**- azitromicina**
O uso concomitante de venetoclax com azitromicina diminuiu a $C_{max}$ de venetoclax em 25% e o $AUC_{\infty}$ em 35%. Não é necessário ajuste de dose quando o venetoclax é coadministrado com azitromicina (veja em **"3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS"**).
**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 $AUC_{\infty}$ da R-varfarina e S-varfarina. Uma vez que venetoclax não foi administrado em estado de equilíbrio, recomenda-se que a razão normalizada internacional (INR) seja cuidadosamente monitorada em pacientes recebendo varfarina (veja em **"3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS"**).

**- 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 $AUC_{\infty}$ 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 de VENCLEXTA® (venetoclax) (veja em **"3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS"**).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

**Prazo de validade**
VENCLEXTA® (venetoclax): se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento nas concentrações de 10 mg e 50 mg se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses e na concentração de 100 mg pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação.

Embalagem destinada ao tratamento de manutenção (frasco com comprimidos revestidos de 100 mg): **Após aberto, válido por 58 dias.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**
**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas**
O comprimido revestido contendo 10 mg de venetoclax é apresentado como comprimido redondo, biconvexo, de coloração amarelo claro, com gravação "V" em um dos lados e "10" no 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" no 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" no outro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**
**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

VENCLEXTA® (venetoclax) deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, até que seja observada a progressão da doença ou uma toxicidade inaceitável do paciente. Instrua o paciente para a administração dos comprimidos de VENCLEXTA® (venetoclax) com água e durante as refeições, preferencialmente sempre no mesmo horário do dia. VENCLEXTA® (venetoclax) deve ser ingerido inteiro, não podendo ser mastigado, esmagado ou partido antes da ingestão.

Para ajudar a evitar a Síndrome da Lise Tumoral (SLT), é muito importante manter o paciente hidratado, este deve beber água todos os dias enquanto estiver tomando VENCLEXTA® (venetoclax). Especialmente nos 2 dias anteriores do início do tratamento com a primeira dose de VENCLEXTA® (venetoclax), e a cada vez que a dose for aumentada o paciente deve beber de 06 a 08 copos (aproximadamente 1,5 a 2 litros) de água durante todos os dias de tratamento.

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

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

### POSOLOGIA

#### Leucemia Linfocítica Crônica ou Linfoma de Células do Manto

**- Dosagem durante o primeiro mês de tratamento**
A dose inicial de VENCLEXTA® (venetoclax) comprimidos revestidos é de 20 mg (2 comprimidos de 10 mg), uma vez ao dia, por 7 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 (4 comprimidos de 100 mg) a partir da Semana 05, conforme apresentado na tabela a seguir. O escalonamento de dose em 5 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 31. Escalonamento de dose durante o primeiro mês de tratamento em pacientes com LLC ou LCM**

| Semana | Dose Diária de VENCLEXTA® (venetoclax) |
|---|---|
| 01 | 20 mg (2 comprimidos de 10 mg) |
| 02 | 50 mg (1 comprimido de 50 mg) |
| 03 | 100 mg (1 comprimido de 100 mg) |
| 04 | 200 mg (2 comprimidos de 100 mg) |
| 05 | 400 mg (4 comprimidos de 100 mg) |

**Leucemia linfocítica Crônica**

**- VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com obinutuzumabe**
VENCLEXTA® (venetoclax) deve ser administrado por um total de 12 ciclos: 6 ciclos em combinação com obinutuzumabe, seguido de 6 ciclos de VENCLEXTA® (venetoclax) como agente único.

No Ciclo 1, dia 1, inicie a administração de 100 mg de obinutuzumabe seguido de 900 mg que podem ser administrados no dia 1 ou dia 2 Administre 1000 mg nos dias 8 e 15 do Ciclo 1, e no dia 1 dos 5 ciclos subsequentes (total de 6 ciclos, 28 dias cada).

No Ciclo 1, dia 22, inicie a administração de VENCLEXTA® (venetoclax) de acordo com o cronograma de escalonamento de dose (veja Tabela 31), continuando até o dia 28 do ciclo 2. Após completar o cronograma de escalonamento de dose, os pacientes devem continuar a administração de 400 mg de VENCLEXTA® (venetoclax), uma vez ao dia, à partir do Ciclo 3, dia 1, de obinutuzumabe até o final do Ciclo 12.

**- VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com rituximabe**
Inicie a administração de rituximabe após o paciente completar o cronograma da fase de escalonamento de dose com VENCLEXTA® (venetoclax) conforme Tabela 31 e tenha recebido a dose de 400 mg de VENCLEXTA® (venetoclax) durante 7 dias.
Os pacientes devem continuar VENCLEXTA® (venetoclax) 400 mg, uma vez por dia, durante 24 meses a partir do ciclo 1 - dia 1 de rituximabe.

**- VENCLEXTA® (venetoclax) em monoterapia**
A dose recomendada de VENCLEXTA® (venetoclax) é de 400 mg uma vez por dia após o paciente ter completado o cronograma de escalonamento de primeiro mês de tratamento. 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.

**Linfoma de Células do Manto**
**-VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com ibrutinibe**
No Dia 1, inicie VENCLEXTA® (venetoclax) de acordo com o esquema posológico de escalonamento de 5 semanas (vide tabela 31) em combinação com ibrutinibe 560 mg uma vez por dia. Após completar a fase de escalonamento, continuar VENCLEXTA® (venetoclax) na dose de 400 mg uma vez ao dia em combinação com ibrutinibe 560 mg uma vez ao dia por 23 meses, seguido de ibrutinibe em monoterapia 560 mg uma vez ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Consulte a bula do ibrutinibe para obter informações adicionais.

**Leucemia Mieloide Aguda**

A dose de VENCLEXTA® (venetoclax) para o tratamento de pacientes com Leucemia Mieloide Aguda depende do agente de combinação. O esquema posológico de VENCLEXTA® (venetoclax) (incluindo o escalonamento de dose) é apresentado na tabela a seguir.

**Tabela 32. 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 quando em combinação com um agente hipometilante | 600 mg quando em combinação com citarabina em baixa dose |

Inicie a administração do agente hipometilante ou citarabina de baixa dose no Ciclo 1 Dia 1.
A azacitidina deve ser administrada a 75 mg/m$^2$ por via subcutânea nos Dias 1 a 7 de cada ciclo de 28 dias, começando no Ciclo 1 Dia 1.
A decitabina deve ser administrada a 20 mg/m$^2$ por via intravenosa nos Dias 1 a 5 de cada ciclo de 28 dias, começando no Ciclo 1 Dia 1.
A citarabina deve ser administrada na dose de 20 mg/m$^2$ por via subcutânea uma vez ao dia nos Dias 1 a 10 de cada ciclo de 28 dias, começando no Ciclo 1 Dia 1.
Interrompa a administração de VENCLEXTA® (venetoclax) conforme necessário para o manejo de toxicidades hematológicas e recuperação do hemograma (vide item **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Alteração da dose baseada na toxicidade**"). Consulte as informações de prescrição de azacitidina ou decitabina ou de citarabina de baixa dose para obter informações adicionais.

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 seja observada.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

**Esquecimento da dose:**
Se o paciente esquecer de tomar uma dose de VENCLEXTA® (venetoclax) no período de 8 horas do horário em que normalmente toma o medicamento, deverá tomá-la o quanto antes, retomando o tratamento normalmente, de acordo com o escalonamento de dose e o horário habitual.
Se o paciente esquecer de tomar uma dose por mais de 8 horas do horário em que normalmente toma o medicamento, NÃO deverá tomar a dose esquecida, retomando o cronograma de administração no dia seguinte, de acordo com o escalonamento de dose e o horário habitual.
Se o paciente vomitar após a tomada da dose, não deverá ser tomada uma dose adicional no dia. A próxima dose prescrita deverá ser tomada no horário habitual.

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

Pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) podem desenvolver SLT. Consulte a seção apropriada a seguir para detalhes específicos sobre o seu gerenciamento. Avalie os fatores específicos do paciente para o nível de risco de SLT e forneça hidratação profilática e anti-hiperuricêmicos aos pacientes antes da primeira dose de VENCLEXTA®
(venetoclax) para reduzir o risco de SLT.

**Leucemia Linfocítica Crônica ou Linfoma de Células do Manto**
VENCLEXTA® (venetoclax) pode causar uma redução rápida do tumor e, com isso, apresentar um risco de SLT nas primeiras 5 semanas, durante o escalonamento de dose no primeiro mês de tratamento. Podem ocorrer alterações nos eletrólitos, consistentes com SLT, que requerem um gerenciamento rápido, já nas primeiras 6-8 horas após a primeira dose do produto e a cada aumento de dose.
O risco de SLT é contínuo e baseado em múltiplos fatores, incluindo comorbidades, função renal particularmente reduzida (clearence de creatinina ClCr < 80 mL/min) e carga tumoral. Esplenomegalia pode contribuir para o risco global de SLT. O risco pode diminuir com a

diminuição da carga tumoral durante o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) (veja em **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**).
Realizar avaliações da carga tumoral, incluindo avaliação radiográfica (por exemplo, tomografia computadorizada). Avalie a composição sanguínea (potássio, ácido úrico, fósforo, cálcio e creatinina) em todos os pacientes, e corrija anormalidades pré-existentes antes do início do tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax).

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

**Leucemia Linfocítica Crônica**

A Tabela 33 abaixo descreve a profilaxia e o monitoramento recomendados da SLT durante o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) com base na determinação da carga tumoral a partir de dados de ensaios clínicos. Além disso, considere todas as comorbidades dos pacientes para profilaxia e monitoramento adequados ao risco, ambulatorial ou hospitalar.

**Tabela 33. Profilaxia de SLT recomendada com base na carga tumoral em pacientes com LLC**

| **Carga tumoral** | | **Profilaxia** | | **Monitoramento sanguíneo[c,d]** |
|---|---|---|---|---|
| | | **Hidratação[a]** | **Anti-hiperuricêmicos[b]** | **Configuração e frequência das avaliações** |
| Baixa | Todos LN <5 cm<br>E<br>CAL <25 x$10^9$/L | Oral (1,5-2 L) | Alopurinol | Ambulatório<br>Para a primeira dose de 20 mg e 50 mg: pré-dose, 6 a 8 horas, 24 horas<br>Para doses subsequentes de escalonamento: pré-dose |
| Média | Qualquer LN 5 cm à <10 cm<br>OU<br>CAL ≥25 x$10^9$/L | Oral (1,5-2 L) e considerar intravenosa adicional | Alopurinol | Ambulatório<br>Para a primeira dose de 20 mg e 50 mg: pré-dose, 6 a 8 horas, 24 horas<br>Para doses subsequentes de escalonamento: pré-dose<br>Para a primeira dose de 20 mg e 50 mg: considere a hospitalização para pacientes com ClCr <80 ml/min; veja abaixo o monitoramento no hospital |
| Alta | Qualquer LN ≥10 cm OU<br>CAL ≥25 x$10^9$/L<br>E<br>qualquer LN ≥5 cm | Oral (1,5-2 L) e intravenosa (150-200 mL/hr conforme tolerado) | Alopurinol; considere a rasburicase se o ácido úrico basal estiver elevado | No Hospital<br>Para a primeira dose de 20 mg e 50 mg: pré-dose, 4, 8, 12 e 24 horas<br><br>Ambulatório<br>Para doses de escalonamento subsequentes: pré-dose, 6 a 8 horas, 24 horas |

CAL = contagem absoluta de linfócitos; ClCr = clearance de creatinina, LN = linfonodo.

[a]Instrua os pacientes a beber água diariamente, começando 2 dias antes e durante a fase de escalonamento da dose, especificamente antes e nos dias da administração no início e em cada aumento subsequente da dose. Administre a hidratação intravenosa a qualquer paciente que não possa tolerar a hidratação oral.

[b]Inicie o alopurinol ou inibidor de xantina oxidase 2 a 3 dias antes do início do VENCLEXTA® (venetoclax).
[c]Avaliar as químicas do sangue (potássio, ácido úrico, fósforo, cálcio e creatinina); revise em tempo real.
[d]Para pacientes com risco de SLT, monitore as químicas no sangue de 6 a 8 horas e 24 horas a cada dose do escalonamento subsequente.

**Linfoma de Células do Manto**

A Tabela 34 abaixo descreve a profilaxia e monitoramento de SLT recomendados durante o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) com base na determinação do nível de risco a partir de dados de ensaios clínicos. Além disso, considere todas as comorbidades do paciente para profilaxia e monitoramento apropriados ao risco, seja ambulatorial ou hospitalar.

**Tabela 34. Profilaxia de SLT recomendada com base no nível de risco de SLT em pacientes com LCM**

| **Nível de risco** | | **Profilaxia** | | **Monitoramento da Química do Sangue** [c,d] |
|---|---|---|---|---|
| | | **Hidratação** [a] | **Anti-hiperuricêmicos** [b] | **Configuração e frequência das avaliações** |
| Baixo | CrCl ≥60 mL/min<br><br>E<br><br>Todas as lesões ≤5 cm<br>OU<br>Todas as lesões ≤10 cm e CAL ≤25 x $10^9$/L | Oral (1,5-2 L) e considerar intravenosa adicional | Alopurinol | Ambulatorial<br>• Para primeira dose de 20 mg e 50 mg: Pré-dose, 6 a 8 horas, 24 horas<br>• Para doses de aumento subsequentes: Pré-dose |
| Alto | CrCl <60 mL/min<br><br>E/OU<br><br>Qualquer lesão >10 cm<br>OU<br>Pelo menos uma lesão >5 cm e CAL >25 x $10^9$/L | Oral (1,5-2 L) e intravenoso (150-200 mL/ h conforme tolerado) | Alopurinol; considerar rasburicase se o ácido úrico basal estiver elevado | No Hospital<br>• Para primeira dose de 20 mg e 50 mg: Pré-dose, 4, 8, 12 e 24 horas<br>Ambulatorial<br>• Para doses de aumento subsequentes: Pré-dose, 6 a 8 horas, 24 horas |

CAL = contagem absoluta de linfócitos; CrCl = depuração de creatinina;
[a] Instrua os pacientes a beber água diariamente, começando 2 dias antes e durante a fase de aumento da dose, especificamente antes e nos dias da administração no início e em cada aumento subsequente da dose. Administre hidratação intravenosa para qualquer paciente que não tolere a hidratação oral.
[b] Iniciar alopurinol ou inibidor da xantina oxidase 2 a 3 dias antes do início do VENCLEXTA® (venetoclax).
[c] Avaliar a química do sangue (potássio, ácido úrico, fósforo, cálcio e creatinina); revisão em

| |
|---|
| tempo real.<br>[d] Para pacientes em risco de SLT, monitore a química do sangue às 6 a 8 horas e às 24 horas em cada dose de aumento subsequente. |

**Leucemia Mieloide Aguda**
O cronograma de escalonamento de dose diária de VENCLEXTA® (venetoclax) é de 3 dias com azacitidina ou decitabina ou de 4 dias com citarabina de baixa dose (consulte a Tabela 32).

Adote as medidas profiláticas listadas a seguir:

- Todos os pacientes devem ter uma contagem de glóbulos brancos $<25\times10^9$/L antes do início da terapia com VENCLEXTA® (venetoclax) e pode ser necessária a citorredução antes do início do tratamento.
- Todos os pacientes devem ser hidratados adequadamente e receber agentes anti-hiperuricêmicos antes do início da primeira dose de VENCLEXTA® (venetoclax) e durante a fase de escalonamento de dose.
- Realize a avaliação bioquímica (potássio, ácido úrico, fósforo, cálcio e creatinina) e corrija as anormalidades pré-existentes 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 lactato desidrogenase (LDH) no pré-tratamento ou redução da função renal), medidas adicionais devem ser consideradas, incluindo aumento da monitorização laboratorial e redução da dose inicial de VENCLEXTA® (venetoclax).

**Alteração da dose baseada na toxicidade:**

**Leucemia Linfocítica Crônica ou Linfoma de Células do Manto**
Pode ser necessária a interrupção e/ou redução da dose por toxicidades. Veja as tabelas 36 e 37 para modificações de dose recomendadas para toxicidade relacionada à VENCLEXTA® (venetoclax). Para pacientes que tiveram uma interrupção da dose por mais de uma semana durante as primeiras 5 semanas de escalonamento de dose ou por mais de 2 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 com uma dose reduzida é necessária (por exemplo, por todas ou por algumas etapas de escalonamento de dose) (veja em **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Avaliação do risco de Síndrome da Lise Tumoral (SLT) e Profilaxia para a Síndrome da Lise Tumoral"**).

**Tabela 35. Modificações de dose de VENCLEXTA® (venetoclax) recomendadas para toxicidades em LLC ou LCM**

| Evento | Ocorrência | Ação |
|---|---|---|
| **Síndrome de Lise Tumoral** | | |
| Alterações na química do sangue ou sintomas sugestivos de SLT | Qualquer | Não administre a dose do dia seguinte. Se resolvido dentro de 24 a 48 horas após a última dose, retome a mesma dose. |
| | | Para qualquer alteração na química do sangue que exija mais de 48 horas para ser resolvida, retome com uma dose reduzida (consulte a Tabela 36 ou Tabela 37 (veja item **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").** |
| | | Para quaisquer eventos de SLT[b] clínicos, reinicie em uma dose reduzida após a resolução |

<table>
<tr><td></td><td></td><td>(consulte a Tabela 36 ou Tabela 37) (veja item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).</td></tr>
<tr><td colspan="3">Toxicidades não hematológicas</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Toxicidade não hematológica de grau 3 ou 4</td><td>1ª ocorrência</td><td>Interromper VENCLEXTA® (venetoclax). Depois que a toxicidade for resolvida para o Grau 1 ou o nível basal, a terapia com VENCLEXTA® (venetoclax) poderá ser retomada na mesma dose. Não é necessária modificação da dose.</td></tr>
<tr><td>2ª ocorrência e subsequentes</td><td>Interromper VENCLEXTA® (venetoclax). Siga as diretrizes de redução de dose na Tabela 36 ou Tabela 37 ao retomar o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) após a resolução. Uma redução maior da dose pode ocorrer a critério do médico.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Toxicidades hematológicas</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Neutropenia de grau 3 com infecção ou febre; ou toxicidade hematológica de Grau 4 (exceto linfopenia) (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).</td><td>1ª ocorrência</td><td>Interromper VENCLEXTA® (venetoclax). Para reduzir os riscos de infecção associados à neutropenia, o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) pode ser administrado com VENCLEXTA® (venetoclax) se clinicamente indicado. Depois que a toxicidade for resolvida para o Grau 1 ou o nível basal, a terapia com VENCLEXTA® (venetoclax) poderá ser retomada na mesma dose.</td></tr>
<tr><td>2ª ocorrência e subsequentes</td><td>Interromper VENCLEXTA® (venetoclax).<br><br>Considere usar o G-CSF como clinicamente indicado.<br>Siga as diretrizes de redução de dose na Tabela 36 ou Tabela 37 ao retomar o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax) após a resolução. Uma redução maior da dose pode ocorrer a critério do médico.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Considere descontinuar VENCLEXTA® (venetoclax) em pacientes que necessitam de reduções de dose para menos de 100 mg por mais de 2 semanas.<br><br>[a]As reações adversas foram classificadas usando o NCI CTCAE versão 4.0.<br>[b]SLT clínica foi definido como SLT laboratorial com consequências clínicas, como insuficiência renal aguda, arritmias cardíacas ou morte súbita e/ou convulsões (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).</td></tr>
</table>

**Tabela 36. Redução de dose pela toxicidade durante o tratamento da LLC com VENCLEXTA® (venetoclax)**

| Dose na Interrupção | Dose de Retomada[a] |
|---|---|
| 400 mg | 300 mg |
| 300 mg | 200 mg |
| 200 mg | 100 mg |
| 100 mg | 50 mg |
| 50 mg | 20 mg |
| 20 mg | 10 mg |
| [a] Continue a dose de retomada por 1 semana antes de aumentar a dose. | |

**Tabela 37. Redução de dose para toxicidade durante o tratamento VENCLEXTA® (venetoclax) de LCM**

| Dose na interrupção | Dose de reinicialização [a,b] |
|---|---|
| 400 mg | 300 mg |
| 300 mg | 200 mg |
| 200 mg | 100 mg |
| [a] Continue a dose reduzida durante 1 semana antes de aumentar a dose.<br>[b] Considere a descontinuação de VENCLEXTA® (venetoclax) para pacientes com LCM que necessitam de reduções de dose para menos de 100 mg por mais de 2 semanas. | |

**Leucemia Mieloide Aguda**

**- Alteração da dose por outras toxicidades**

Avalie a remissão no final do Ciclo 1. Recomende a avaliação da medula óssea depois e durante o tratamento, conforme necessário e realize o monitoramento da contagem sanguínea de modo frequente através do grau das citopenias. Interrompa a dose de VENCLEXTA® (venetoclax) conforme necessário para o manejo de algumas reações adversas ou para permitir a recuperação do hemograma (vide itens "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**" e "**9. REAÇÕES ADVERSAS**") ou, se necessário, descontinue permanentemente VENCLEXTA® (venetoclax). A Tabela a seguir mostra as diretrizes de modificação de dose para neutropenia de Grau 4 (Contagem total de neutrófilos -CTN < 500/µL) com ou sem febre ou infecção; ou trombocitopenia de Grau 4 (contagem de plaquetas < 25.000/µL) (vide item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**")

**Tabela 38. Modificações de dose recomendadas para toxicidades[a] durante o tratamento da LMA com VENCLEXTA® (venetoclax)**

| Evento | Ocorrência | Ação |
|---|---|---|
| Toxicidades Hematológicas | | |
| Neutropenia grau 4 com ou sem febre ou infecção, ou trombocitopenia grau 4 | Ocorrência antes da remissão[b] ser alcançada | Na maioria dos casos, não interrompa VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina, decitabina ou citarabina em baixas doses devido a citopenias antes de alcançar a remissão. |
| | Primeira ocorrência após atingir a remissão e duração de pelo menos 7 dias | Atrasar os ciclos de tratamento subsequentes de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina, decitabina ou citarabina em dose baixa e monitorar as contagens sanguíneas.<br>Administrar fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) se clinicamente indicado para neutropenia.<br>Após a resolução para grau 1 ou 2, retome VENCLEXTA® (venetoclax) na mesma |

| | | |
|---|---|---|
| | | dose em combinação com azacitidina, decitabina ou citarabina em dose baixa. |
| | 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) em combinação com azacitidina, decitabina ou citarabina em dose baixa e monitorar as contagens sanguíneas.<br>Administrar G-CSF se clinicamente indicado para neutropenia.<br>Após a resolução para grau 1 ou 2, retome VENCLEXTA® (venetoclax) na mesma dose em combinação com azacitidina, decitabina ou citarabina em dose baixa e reduza a duração da administração de VENCLEXTA® (venetoclax) em 7 dias durante cada um dos ciclos subsequentes, ou seja, 21 dias em vez de 28 dias. |
| Toxicidades Não Hematológicas | | |
| Toxicidades não hematológicas de grau 3 ou 4 | Qualquer ocorrência | Interromper VENCLEXTA® (venetoclax) se não for resolvido com cuidados de suporte.<br>**Após a resolução para grau 1 ou nível basal, retome VENCLEXTA® (venetoclax) na mesma dose.** |
| [a]As reações adversas foram classificadas utilizando o NCI CTCAE versão 4.0.<br>[b]Considerar avaliação da medula óssea | | |

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

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

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

Em todos os pacientes, se um inibidor da CYP3A deve ser utilizado, siga as recomendações para gerenciar as interações medicamentosas resumidas na tabela a seguir. Monitorar de perto os pacientes para quaisquer sinais de toxicidades (veja em **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Alteração da Dose Baseada na Toxicidade"**).

A mesma dose de VENCLEXTA® (venetoclax) deve ser retomada entre 2 e 3 dias após a interrupção do inibidor da CYP3A (veja em **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Alteração da Dose Baseada na Toxicidade**" e **"6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"**).

**Tabela 39. 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, LCM | Contraindicado | Reduzir a dose de VENCLEXTA® (venetoclax) para 100 mg ou menos[b] |
| | LMA | Dia 1 – 10 mg<br>Dia 2 – 20 mg<br>Dia 3 – 50 mg<br>Dia 4 – 100 mg ou menos | |
| Inibidor moderado da CYP3A | Reduzir a dose de VENCLEXTA® (venetoclax) em até 50% | | |

[a]Nos pacientes com LLC ou LCM, 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 36 ou Tabela 37.
[b]Se a dose de VENCLEXTA® (venetoclax) já tiver sido modificada por outros motivos, reduza a dose de VENCLEXTA® (venetoclax) em pelo menos 75%.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Experiência durante os estudos clínicos em LLC:**

**VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com obinutuzumabe**

**- Estudo BO25323 (CLL14)**
A segurança de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com obinutuzumabe versus obinutuzumabe e clorambucil foi avaliada em um estudo aberto, randomizado (1:1) de fase 3 em pacientes com LLC não tratados previamente e com condições médicas coexistentes. Detalhes do tratamento utilizado no estudo são descritos na seção "**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA".** No momento da análise dos dados, a duração mediana da exposição ao venetoclax foi de 10,5 meses (intervalo: 1 a 13,5 meses) e ao obinutuzumabe e clorambucil por 6 e 12 ciclos, respectivamente.

No braço venetoclax + obinutuzumabe, eventos adversos levaram a descontinuação em 16% dos pacientes, reduções de dose em 21% dos pacientes e interrupções de dose em 74% dos pacientes. A reação adversa mais comum que levou à interrupção de dose de venetoclax foi a neutropenia.

A tabela 40 apresenta as reações adversas reportadas no estudo BO25323 (CLL14). As reações adversas são apresentadas por sistema corporal e por frequência. As frequências são definidas como muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥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.

**Tabela 40: Resumo das reações adversas reportadas com incidência ≥10% e ≥5% maior para todos os graus ou ≥ 2% maior para os graus 3 ou 4 em pacientes tratados com venetoclax + obinutuzumabe comparado com clorambucil + obinutuzumabe**

| | **VENCLEXTA® (venetoclax) + obinutuzumabe (número de pacientes =212)** | | **clorambucil + obinutuzumabe (número de pacientes=214)** | |
|---|---|---|---|---|
| **Reação adversa por sistema corporal** | **Todos os graus % (Frequência)** | **Graus 3 ou 4 %** | **Todos os graus %** | **Graus 3 ou 4 %** |
| **Alterações no sistema sanguíneo e linfático** | | | | |
| Neutropenia[a] | 60 (Muito Comum) | 56 | 62 | 52 |
| **Alterações gastrointestinais** | | | | |
| Diarreia | 28 (Muito Comum) | 4 | 15 | <1 |
| [a]Inclui neutropenia e diminuição na contagem de neutrófilos | | | | |

Outras reações adversas relatadas no braço venetoclax + obinutuzumabe são apresentadas abaixo:

**Alterações no sistema sanguíneo e linfático**: anemia (17%), neutropenia febril (6%), linfopenia (1%).

**Alterações gastrointestinais**: náusea (19%), constipação (13%), vômitos (10%).

**Alterações gerais e condições do local de aplicação:** fadiga (15%).

**Infecções e infestações:** pneumonia (8%), infecções do trato respiratório superior (8%), infecções do trato urinário (5%), sepse[a] (4%).

**Investigações:** aumento da creatinina no sangue (3%).

**Alterações no metabolismo e nutrição:** hiperuricemia (4%), hipercalemia (2%), hiperfosfatemia (2%), hipocalcemia (1%) Síndrome da Lise Tumoral (1%).

[a]Inclui os seguintes termos: sepse, choque séptico e urosepse.

**VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com rituximabe**

**- Estudo GO28667 (MURANO)**
A segurança de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com rituximabe versus bendamustina em combinação com rituximabe foi avaliada em um estudo aberto randomizado de fase 3 em pacientes com LLC que receberam pelo menos uma terapia anterior. Detalhes do tratamento do estudo estão descritos na seção "**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA".** No momento da análise dos dados do estudo, a duração mediana da exposição foi de 22 meses no braço venetoclax + rituximabe em comparação com 6 meses no braço bendamustina + rituximabe.

As descontinuações devido a eventos adversos ocorreram em 16% dos pacientes tratados com venetoclax + rituximabe. As reduções de dose devido a eventos adversos ocorreram em 15% dos pacientes tratados com venetoclax + rituximabe. As interrupções da dose devidas a eventos

adversos ocorreram em 71% dos pacientes tratados com venetoclax + rituximabe. A reação adversa mais comum que levou à interrupção da dose de venetoclax foi a neutropenia.

A tabela 41 apresenta as reações adversas reportadas no estudo GO28667 (MURANO) - venetoclax em combinação com rituximabe:

**Tabela 41: Resumo das reações adversas reportadas com incidência ≥10% e ≥5% maior para todos os graus ou ≥ 2% maior para os graus 3 ou 4 em pacientes tratados com venetoclax + rituximabe comparado com bendamustina+ rituximabe**

| | **VENCLEXTA® (venetoclax) + rituximabe (N =194)** | | **bendamustina + rituximabe (N=188)** | |
|---|---|---|---|---|
| **Reação adversa por sistema corporal** | **Todos os graus % Frequência** | **Graus 3 ou 4 %** | **Todos os graus %** | **Graus 3 ou 4 %** |
| **Alterações no sistema sanguíneo e linfático** | | | | |
| Neutropenia | 61 (Muito Comum) | 58 | 44 | 39 |
| **Alterações gastrointestinais** | | | | |
| Diarreia | 40 (Muito Comum) | 3 | 17 | 1 |
| **Infecções e infestações** | | | | |
| Infecção do trato respiratório superior | 22 (Muito Comum) | 2 | 15 | 1 |
| **Alterações no metabolismo e nutrição** | | | | |
| Síndrome da Lise Tumoral | 3 (Comum) | 3 | 1 | 1 |

Com base no perfil de segurança existente de VENCLEXTA® (venetoclax), outras reações adversas a medicamentos (todos os graus) relatadas no braço venetoclax + rituximabe do estudo clínico incluem:

**Alterações no sistema sanguíneo e linfático**: anemia (16%), neutropenia febril (4%), linfopenia (0%; considerada uma reação adversa com base no mecanismo de ação).

**Alterações gastrointestinais**: náusea (21%), constipação (14%), vômitos (8%).

**Alterações gerais e condições do local de aplicação:** fadiga (18%).

**Infecções e infestações:** pneumonia (9%), infecções do trato urinário (6%), sepse (1%).

**Investigações laboratoriais:** aumento da creatinina no sangue (3%),

**Alterações no metabolismo e nutrição:** hipercalemia (6%), hiperfosfatemia (5%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%).

Durante o tratamento com agente único VENCLEXTA® (venetoclax) após a conclusão do tratamento combinado de venetoclax + rituximabe, as reações adversas mais comuns de todos os

graus (≥ 10% dos pacientes) foram diarreia (19%), neutropenia (14%) e infecção do trato respiratório superior (12%). A reação adversa mais comum de grau 3 ou 4 (≥2% de pacientes) foi a neutropenia (11%).

**VENCLEXTA® (venetoclax) em monoterapia**
A segurança de VENCLEXTA® (venetoclax) baseia-se em dados obtidos de 352 pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) em dois estudos clínicos de Fase 2 (M13-982 e M14-032) e um de Fase 1 (M12-175). Os estudos envolviam pacientes com LLC tratados previamente, incluindo 212 pacientes com a deleção 17p e 148 pacientes que apresentaram falha com inibidor da via do receptor de célula B. Os pacientes foram tratados com 400 mg de VENCLEXTA® (venetoclax) em monoterapia uma vez ao dia após o período de escalonamento de dose.
As reações adversas graves mais frequentemente relatadas (≥ 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 de dose devido a eventos adversos ocorreram em 36% dos pacientes. Dos eventos adversos mais frequentes (≥ 4%), levando a reduções de dose ou interrupções, a neutropenia foi identificada como reação adversa (5% e 4%, respectivamente).

As reações adversas são apresentadas sistema corporal e por frequência. As frequências são definidas como muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥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 (≥ 1/10):** neutropenia[a], anemia[b], linfopenia[c] .
**Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10):** neutropenia febril.

**- Alterações gastrointestinais**
**Reação muito comum (≥ 1/10):** diarreia, vômito, náusea, constipação.

**- Alterações gerais e condições do local de aplicação**
**Reação muito comum (≥ 1/10):** fadiga.

**- Infecções e infestações**
**Reação muito comum (≥ 1/10):** infecção do trato respiratório superior, pneumonia.
**Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10):** infecção do trato urinário, sepse[d].

**- Investigações laboratoriais**
**Reação comum (≥ 1/100 e <1/10):** aumento da creatinina no sangue.

**- Alterações no metabolismo e nutrição[e]**
**Reação muito comum (≥ 1/10):** hipercalemia[f], hiperfosfatemia[g], hipocalcemia[h].
**Reação comum (≥ 1/100 e <1/10):** Síndrome da Lise Tumoral[i], hiperuricemia[j].

[a] Inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.
[b] Inclui anemia e diminuição de hemoglobina.
[c] Inclui linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos.

[d] Inclui sepse por *escherichia*, sepse, choque séptico, urosepse, bacteremia por *corynebacterium*, sepse por *corynebacterium*, bacteremia por *klebsiella*, sepse por *klebsiella*, sepse pulmonar, bacteremia por *estafilococus* e sepse por *estafilococus*.
[e] Reações adversas para este sistema corporal são relatadas para pacientes que seguiram o esquema de escalonamento de dose de 5 semanas, profilaxia de SLT e monitoramento de dose descrito na seção **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**.
[f] Inclui hipercalemia e aumento de potássio no sangue.
[g] Inclui hiperfosfatemia e aumento do fósforo no sangue.
[h] Inclui hipocalcemia e diminuição do cálcio no sangue.
[i] Reportados como evento de Síndrome da Lise Tumoral.
[j] Inclui hiperuricemia e aumento de ácido úrico no sangue.

**Experiência durante os estudos clínicos em LCM:**

A segurança de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com ibrutinibe versus placebo em combinação com ibrutinibe foi avaliada em pacientes que receberam pelo menos uma dose do tratamento do estudo no SYMPATICO, um estudo duplo-cego, randomizado de fase 3 em pacientes com LCM que receberam pelo menos uma terapia anterior. Os detalhes do tratamento do estudo estão descritos na seção Estudos Clínicos (veja em **"2. RESULTADOS DE EFICÁCIA"**).
A duração média da exposição ao medicamento em estudo foi de 22,2 meses (intervalo: 0,5 a 60,4 meses) no braço VENCLEXTA® (venetoclax) + ibrutinibe e 17,7 meses (intervalo: 0,1 a 58,9 meses) no braço placebo + ibrutinibe.
No braço VENCLEXTA® (venetoclax) + ibrutinibe, eventos adversos não relacionados à progressão da doença levaram à descontinuação em 16% dos pacientes, reduções de dose em 36% dos pacientes e interrupções de dose em 77% dos pacientes. A reação adversa mais comum que levou à interrupção da dose de VENCLEXTA® (venetoclax) foi neutropenia.

**Tabela 42. Reações adversas comuns (≥10%) relatadas com incidência ≥5% maior (todos os graus) ou ≥2% maior (grau ≥3) em pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) mais ibrutinibe em comparação com placebo mais ibrutinibe**

| Reação adversa por sistema corporal | Frequência de todos os graus | VENCLEXTA® (venetoclax) + Ibrutinibe (N = 134) | | Placebo + Ibrutinibe (N=132) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Todos os graus % | Grau ≥3 % | Todos os graus % | Grau ≥3 % |
| **Distúrbios do sangue e do sistema linfático** | | | | | |
| Neutropenia [a] | Muito comum | 34 | 31 | 17 | 13 |
| Anemia | Muito comum | 22 | 10 | 12 | 3 |
| **Problemas gastrointestinais** | | | | | |
| Diarréia | Muito comum | 65 | 8 | 34 | 2 |
| Náusea | Muito comum | 31 | 2 | 17 | 3 |
| Vômito | Muito comum | 19 | 1 | 11 | 2 |
| **Infecções e infestações** | | | | | |
| Infecção do trato respiratório superior | Muito comum | 17 | 1 | 12 | 2 |
| **Distúrbios do metabolismo e da nutrição** | | | | | |
| Síndrome de lise tumoral | Comum | 5 | 4 | 2 | 2 |
| Hipomagnesemia | Muito comum | 10 | <1 | 4 | <1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Distúrbios cardíacos** | | | | | |
| Fibrilação atrial | Comum | 5 | 4 | <1 | <1 |
| [a] Inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos. | | | | | |

Com base no perfil de segurança existente de VENCLEXTA® (venetoclax), outras reações adversas ao medicamento (todos os graus) relatadas no braço VENCLEXTA® (venetoclax) + ibrutinibe do SYMPATICO incluem:

**Doenças do sangue e do sistema linfático:** linfopenia (4%), neutropenia febril (1%)

**Distúrbios gastrointestinais:** constipação (14%)

**Distúrbios gerais e condições no local de administração:** fadiga (29%)

**Infecções e infestações:** pneumonia [a] (22%), infecção do trato urinário (10%), sepse[b] (5%)

**Investigações:** creatinina sanguínea aumentada (4%)

**Distúrbios do metabolismo e nutrição:** hiperuricemia (7%), hipercalemia (4%), hiperfosfatemia [c] (2%), hipocalcemia (2%)

[a] Inclui os seguintes termos: pneumonia, pneumonia por COVID-19, aspergilose broncopulmonar, pneumonia por pneumocystis jirovecii , pneumonia por clamídia, pneumonia estreptocócica.

[b] Inclui os seguintes termos: bacteremia, criptococose disseminada, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, bacteremia estafilocócica, sepse estafilocócica, urosepsis.

[c] Inclui os seguintes termos: hiperfosfatemia e aumento de fósforo no sangue.

**Experiência durante os estudos clínicos em LMA:**

**Estudo VIALE-A**

A segurança de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina (N = 283) versus placebo com azacitidina (N = 144) foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, em pacientes com LMA recentemente diagnosticada. Os detalhes do tratamento do estudo estão descritos no item "**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**".

A duração mediana do tratamento foi de 7,6 meses (intervalo: <0,1 a 30,7 meses) no braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina e de 4,3 meses (intervalo: 0,1 a 24,0 meses) no braço de placebo com azacitidina.

O número mediano de ciclos de azacitidina foi de 7,0 (intervalo: 1,0 a 30,0) no braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina e 4,5 (intervalo de 1,0 a 26,0) no braço de placebo com azacitidina.

No braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina, reações adversas graves foram relatadas em 83% dos pacientes, sendo as mais frequentes (≥5%) neutropenia febril (30%), pneumonia (23%) e sepse (16%). No braço de placebo com azacitidina, foram notificadas reações adversas graves em 73% dos pacientes.

No braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina, as reações adversas levaram à interrupção do tratamento com venetoclax em 24% dos pacientes, redução da dose de venetoclax em 2% e interrupções da dose de venetoclax em 72%. No estudo VIALE-A a incidência de eventos adversos que levaram à morte no braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina foi de 22,6%. Os eventos adversos mais comuns (> 2%) que levaram à morte foram pneumonia (3,9%) e sepse (2,1%). No braço do placebo + azacitidina, a incidência

de eventos adversos que levaram à morte foi de 20,1%, com sepse (3,5%) e pneumonia (2,1%) como as reações mais comuns que levaram à morte.

No braço de placebo com azacitidina, as reações adversas levaram a interrupções do tratamento com placebo em 20% dos pacientes, reduções da dose de placebo em 4% e interrupções da dose de placebo em 57%.

No braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina, nenhum evento levou à descontinuação do venetoclax em ≥5% dos pacientes.

As reações adversas mais frequentes (≥5%) que levaram a interrupções da dose de venetoclax no braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina foram neutropenia febril (20%), neutropenia (20%), pneumonia (14%), trombocitopenia (10%) e sepse (8%). No braço de placebo com azacitidina, as reações adversas mais frequentes (>5%) que levaram à interrupção da dose de placebo foram pneumonia (14%), neutropenia (10%) e sepse (6%). Entre os pacientes que atingiram a liberação da medula óssea de células leucêmicas, 53% foram submetidos a interrupções de dose para CTN <500/microlitro.

As taxas de mortalidade de 30 e 60 dias observadas com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina foram de 7% (21/283) e 15% (43/283), respectivamente.

A Tabela 43 fornece as reações adversas relatadas no estudo VIALE-A. As reações adversas são listadas por classe de sistema corporal e taxa e frequência MedDRA. As frequências são definidas como muito comuns (≥1/10), comuns (≥1/100 a <1/10), incomuns (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1 / 10.000 a <1/1.000 ), muito raro (<1/ 10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 43. Reações adversas comuns (≥10%) relatadas com incidência ≥5% mais alta (todos os graus) ou ≥2% mais alta (grau ≥3) em pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) + azacitidina em comparação com placebo + azacitidina**

| **Reação adversa por sistema corporal** | **Todos os graus (Frequência)** | **VENCLEXTA® (venetoclax) + azacitidina (N=283)** | | **Placebo + azacitidina (N=144)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Todos os graus (%)** | **Grau ≥3 (%)** | **Todos os graus (%)** | **Grau ≥3 (%)** |
| **Alterações no sistema sanguíneo e linfático** | | | | | |
| Trombocitopenia[a] | Muito comum | 51 | 48 | 41 | 38 |
| Neutropenia[b] | Muito comum | 45 | 45 | 30 | 28 |
| Neutropenia febril | Muito comum | 42 | 42 | 19 | 19 |
| Anemia[c] | Muito comum | 28 | 26 | 21 | 20 |
| **Alterações gastrointestinais** | | | | | |
| Náusea | Muito comum | 44 | 2 | 35 | <1 |
| Diarreia | Muito comum | 41 | 5 | 33 | 3 |
| Vômitos | Muito comum | 30 | 2 | 23 | <1 |
| Estomatite | Muito comum | 12 | <1 | 6 | 0 |
| **Alterações gerais e condições do local de aplicação** | | | | | |
| Fadiga | Muito comum | 21 | 3 | 17 | 1 |
| Astenia | Muito comum | 16 | 4 | 8 | <1 |
| **Infecções e infestações** | | | | | |
| Sepse[d] | Muito comum | 18 | 18 | 14 | 14 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Alterações no metabolismo e nutrição** | | | | | |
| Diminuição do apetite | Muito comum | 25 | 4 | 17 | <1 |
| **Alterações musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos** | | | | | |
| Artralgia | Muito comum | 12 | <1 | 5 | 0 |
| **Distúrbio do sistema nervoso** | | | | | |
| Tontura/síncope[e] | Muito comum | 19 | 4 | 8 | 1 |
| **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais** | | | | | |
| Dispneia | Muito comum | 13 | 3 | 8 | 2 |
| **Disturbios vasculares** | | | | | |
| Hemorragia[f] | Muito comum | 38 | 10 | 37 | 6 |
| Hipotensão | Muito comum | 10 | 5 | 6 | 3 |

[a]Inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas reduzida.
[b]Inclui neutropenia e a contagem de neutrófilos reduzida.
[c]Inclui anemia e hemoglobina reduzida.
[d]Inclui sepse, *escherichia sepsia*, choque séptico, bacteremia, sepse estafilocócica, sepse por klebsiella, sepse pseudomonal, urosepsia, sepse bacteriana, sepse por candida, sepse clostridial, sepse enterocócica, sepse fúngica, sepese neutropênica, sepese streptocócica
[e]Inclui vertigem, tontura, síncope, pré-síncope.
[f]Inclui vários termos; epistaxe, petéquias e hematoma ocorreram em ≥5% dos pacientes.

Outras reações adversas (todos os graus) relatadas no braço venetoclax + azacitidina são apresentadas abaixo:

**Alterações gastrointestinais:** dor abdominal (11%)

**Alterações hepatobiliares**: colecistite /colelitíase[a] (4%)

**Infecções e infestações:** pneumonia[b] (34%), infecção do trato urinário (9%)

**Investigações:** bilirrubina no sangue aumentada (7%), diminuição de peso (13%)

**Distúrbios do metabolismo e da nutrição:** hipocalemia (29%), síndrome da lise tumoral (1%).

**Distúrbios do sistema nervoso:** cefaleia (11%)

[a]Inclui os seguintes termos: colecistite aguda, colelitíase, colecistite, colecistite crônica.
[b]Inclui os seguintes termos: pneumonia, infecção pulmonar, aspergilose broncopulmonar, pneumonia fúngica, pneumonia por klebsiella, pneumonia atípica, pneumonia viral, derrame pleural infeccioso, pneumonia haemophilus, pneumonia pneumocócica, pneumonia viral sincicial respiratória, micose pulmonar, nocardiose pulmonar, tuberculose.

**Estudo M14-358**
A segurança de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina (N=84) e decitabina (N=31) foi avaliada em um estudo não randomizado, em pacientes com LMA recentemente diagnosticada.
**- VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina**

As reações adversas mais frequentes (≥30%) de qualquer grau foram náusea (64%), diarreia (61%), trombocitopenia/redução da contagem de plaquetas (54%), neutropenia/redução da contagem de neutrófilos (46%), hipocalemia (35%), neutropenia febril (39%), vômitos (38%), fadiga (36%) e pneumonia[a] (38%).

Eventos adversos graves foram relatados em 77% dos pacientes. As reações adversas graves mais frequentes (≥ 5%) foram neutropenia febril e pneumonia.
Descontinuações de venetoclax devido a eventos adversos ocorreram em 25% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento (≥2%) foram neutropenia febril e pneumonia.
Interrupções de dosagem de VENCLEXTA® (venetoclax) devido a eventos adversos ocorreram em 68% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose (≥5%) foram neutropenia febril, neutropenia/ redução da contagem de netrófilos e pneumonia.
Reduções de dose de VENCLEXTA® (venetoclax) devido a reações adversas ocorreram em 1% dos pacientes. Redução da dose ocorreu em 1 paciente devido à diminuição da contagem de neutrófilos.

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.

[a]Inclui os seguintes termos: pneumonia, consolidação pulmonar, pneumonia fúngica.

**- VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina**

As reações adversas mais frequentes (≥30%) de qualquer grau foram trombocitopenia/ redução da contagem de plaquetas (71%), neutropenia febril (65%), náusea (65%), fadiga (45%), pneumonia[a] (45%), diarreia (45%), hipocalemia (35%), hipotensão (35%), diminuição do apetite (32%), tontura (39% pra PT único), vômitos (39%), neutropenia/redução da contagem de neutrófilos (35%) e cefaleia (32%).
Eventos adversos graves foram relatados em 81% dos pacientes. As reações adversas graves mais frequentes (≥5%) foram neutropenia febril, pneumonia, bacteremia e sepse.
Descontinuações de VENCLEXTA® (venetoclax) devido a eventos adversos ocorreram em 26% dos pacientes. A reação adversa mais frequente que levou à descontinuação do tratamento (≥ 5%) foi pneumonia.
Interrupções de dosagem de VENCLEXTA® (venetoclax) devido a eventos adversos ocorreram em 65% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose (≥5%) foram neutropenia febril, contagem de neutrófilos diminuída, pneumonia e redução da contagem de plaquetas.
Reduções de dose de VENCLEXTA® (venetoclax) devido a eventos adversos ocorreram em 6% dos pacientes. Nenhum evento foi relatado para mais de um paciente.

As taxas de mortalidade em 30 e 60 dias observadas com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina foram de 6% (2/31) e 10% (3/31), respectivamente.
No braço de decitabina do estudo M14-358, a incidência de eventos adversos que levaram à morte foi de 19,4%. As reações adversas mais comuns que levaram à morte foram bacteremia (3,2%) e pneumonia (3,2%).

[a]Inclui os seguintes termos: pneumonia, pneumonia fúngica e infecção pulmonar.

**Estudo VIALE-C**
A segurança de VENCLEXTA® (venetoclax) (dose diária de 600 mg) em combinação com citarabina em baixa dose (N=142) versus placebo com citarabina em baixa dose (N=68) foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, (com base nos dados de acompanhamento de 6 meses de 15 de agosto de 2019), em pacientes com LMA recentemente diagnosticada (vide item "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA").
A duração mediana do tratamento foi de 4,1 meses (intervalo: <0,1 a 23,5 meses) no braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose e 1,7 meses (intervalo: 0,1 a 20,2 meses) no braço de placebo com citarabina em baixa dose.

O número mediano de ciclos de citarabina em dose baixa foi de 4 (intervalo: 1,0 a 22,0) no braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em dose baixa e 2 (intervalo de 1,0 a 22,0) (28 dias por ciclo) no braço de placebo com citarabina em baixa dose.
Foram notificadas reações adversas graves em 67% dos pacientes no braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose, sendo os mais frequentes (≥10%) pneumonia (20%), neutropenia febril (17%) e sepse (13%). No braço de placebo com citarabina em dose baixa, reações adversas graves foram relatadas em 62% dos pacientes. Os mais frequentes foram neutropenia febril (18%), sepse (18%) e pneumonia (16%).
No braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose, as reações adversas levaram a descontinuações do tratamento em 26% dos pacientes, reduções da dose de venetoclax em 10% e interrupções da dose de venetoclax em 63%.
No estudo VIALE-C, a incidência de eventos adversos que levaram à morte no braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em dose baixa foi de 23,2%. As reações adversas mais comuns que levaram à morte foram pneumonia (4,9%), choque séptico (3,5%) e sepse (2,8%). No braço do placebo + citarabina em dose baixa, a incidência de reações adversas que levaram à morte foi de 20,6%, com choque séptico (4,4%) sendo a reação mais comum que levou à morte.
No braço de placebo com citarabina em baixas doses, as reações adversas levaram a descontinuações do tratamento com placebo em 24% dos pacientes, reduções da dose de placebo em 7% e interrupções da dose de placebo em 51%.
A reação adversa mais frequente que levou à descontinuação do venetoclax no braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em dose baixa foi pneumonia (7%); sepse (4%) foi a reação adversa mais frequente, levando à descontinuação no braço de placebo com citarabina em dose baixa.
As reações adversas mais frequentes (≥2%) que levaram a reduções de dose no braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose foram trombocitopenia (2%). As reações adversas mais frequentes (≥5%) que levaram à interrupção da dose no braço de VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com o citarabina em baixa dose foram neutropenia (23%), trombocitopenia (15%), pneumonia (8%), neutropenia febril (8 %) e anemia (6%), e no braço de placebo com citarabina em baixa dose foram pneumonia (12%), trombocitopenia (9%), neutropenia febril (7%), neutropenia (6%) e sepse (6%). Entre os pacientes que atingiram a liberação da medula óssea de células leucêmicas, 37% foram submetidos a interrupções de dose de VENCLEXTA® (venetoclax) para CTN <500/µL.
As taxas de mortalidade de 30 e 60 dias observadas com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixas doses foram de 13% (18/142) e 20% (29/142), respectivamente. A Tabela 44 apresenta reações adversas identificadas no estudo VIALE-C com base no acompanhamento de 6 meses e data de corte de 15 de Agosto de 2019 .

**Tabela 44. Reações adversas comuns (≥10%) relatadas com incidência ≥5% mais alta (todos os graus) ou ≥2% mais alta (grau ≥3) em pacientes tratados com VENCLEXTA® (venetoclax) + citarabina em baixa dose em comparação com placebo + citarabina em baixa dose**

| Reação adversa por sistema corporal | Todos os graus (Frequência) | VENCLEXTA® (venetoclax) + citarabina em baixa dose (N=142) | | Placebo + citarabina em baixa dose (N=68) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Todos os graus (%) | Grau ≥3 (%) | Todos os graus (%) | Grau ≥3 (%) |
| **Alterações no sistema sanguíneo e linfático** | | | | | |
| Trombocitopenia[a] | Muito comum | 50 | 50 | 46 | 44 |
| Neutropenia[b] | Muito comum | 53 | 53 | 22 | 21 |
| Neutropenia febril | Muito comum | 32 | 32 | 29 | 29 |
| Anemia | Muito comum | 29 | 27 | 22 | 22 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Alterações gastrointestinais** | | | | | |
| Náusea | Muito comum | 43 | 1 | 31 | 0 |
| Diarreia | Muito comum | 33 | 3 | 18 | 0 |
| Vômitos | Muito comum | 29 | <1 | 15 | 0 |
| Dor abdominal | Muito comum | 12 | 0 | 4 | 1 |
| **Infecções e infestações** | | | | | |
| Pneumonia[c] | Muito comum | 30 | 25 | 22 | 22 |
| **Investigação** | | | | | |
| Aumento de bilirrubina no sangue | Muito comum | 11 | 2 | 1 | 0 |
| **Distúrbios do metabolismo e nutrição** | | | | | |
| Hipocalemia | Muito comum | 31 | 12 | 25 | 16 |
| **Distúrbio do sistema nervoso** | | | | | |
| Cefaleia | Muito comum | 14 | 0 | 4 | 0 |
| Tontura/síncope[d] | Muito comum | 14 | 2 | 6 | 0 |
| **Disturbios vasculares** | | | | | |
| Hemorragia[e] | Muito comum | 42 | 11 | 31 | 7 |

[a]Inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas reduzida.
[b]Inclui neutropenia e a contagem de neutrófilos reduzida.
[c] Inclui pneumonia, infecção pulmonar, pneumonia fúngica, micose pulmonar, aspergilose broncopulmonar, *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia citomegaloviral, pneumonia pseudomonal.
[d]Inclui vertigem, tontura, síncope, pré-síncope
[e f]Inclui vários termos; nenhum evento occoreu em ≥5% dos pacientes.

Outras reações adversas a medicamentos relatadas no braço venetoclax + citarabina em dose baixa são apresentadas abaixo:

**Perturbações gerais e alterações no local de administração:** fadiga (16%), astenia (12%)

**Alteração gastrointestinal:** estomatite (10%)

**Alterações hepatobiliares:** colecistite/colelitíase[a] (2%)

**Infecções e infestações:** sepsis[b] (15%), infecção do trato urinário (7%)

**Investigações:** peso diminuído (10%)

**Distúrbios do metabolismo e da nutrição:** diminuição do apetite (22%), síndrome da lise tumoral (6%)

**Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** artralgia (8%)

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** dispneia (8%)

**Afecções vasculares:** hipotensão (10%)

[a]Inclui os seguintes termos: colecistite aguda, colecistite, colecistite crônica.
[b]Inclui os seguintes termos: sepse, choque séptico, bacteremia, sepse neutropênica, sepse bacteriana, sepse estafilocócica.

**Estudo M14-387**

**- VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com citarabina em baixa dose**
As reações adversas mais frequentes (≥30%) de qualquer grau foram náusea (70%), trombocitopenia/redução da contagem de plaquetas (61%), diarreia (50%), hipocalemia (49%), neutropenia/redução da contagem de neutrófilos (46%), neutropenia febril (44%), fadiga (43%), diminuição do apetite (37%), anemia/hemoglobina reduzida (32%) e vômitos (30%).
Eventos adversos graves foram relatados em 91% dos pacientes. As reações adversas graves mais frequentes (≥ 5%) foram neutropenia febril, pneumonia e sepse.
Descontinuação de VENCLEXTA® (venetoclax) devido a eventos adversos ocorreram em 33% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento com venetoclax (≥2%) foram trombocitopenia, sepse e hemorragia intracraniana.
Reduções de dose de VENCLEXTA® (venetoclax) devido a eventos adversos ocorreram em 7% dos pacientes. A reação adversa mais frequente que levou a reduções de dose (≥2%) foi a trombocitopenia.
Interrupções de dosagem de VENCLEXTA® (venetoclax) devido a eventos adversos ocorreram em 59% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose de VENCLEXTA® (venetoclax) (≥5%) foram trombocitopenia e neutropenia.

**Reações adversas importantes:**

**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**

**Estudos de monoterapia (M13-982 e M14-032)**
Nos estudos clínicos iniciais de Fase I para determinação de dose, 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 2 eventos fatais e 3 eventos de insuficiência renal aguda, com um paciente necessitando de diálise.
O risco da SLT foi reduzido após a revisão do regime de dose e alteração para medidas de profilaxia e monitoramento (veja em **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR")**. Nos estudos clínicos de venetoclax, pacientes com qualquer nódulo linfático com medida ≥ 10 cm ou com uma CAL ≥ $25x10^9$/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 ao longo de 5 semanas até uma dose diária de 400 mg, a taxa de SLT nestes estudos 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 µmol/L, cálcio < 1,75 mmol/L ou fósforo > 1,5 mmol/L) ou foram reportados como eventos de SLT e ocorreram em pacientes que tinham um nódulo linfático com medida ≥ 5 cm e/ou uma CAL ≥ $25x10^9$/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 ClCr ≥ 50 mL/min.

**Estudo GO28667 (MURANO)**
No estudo aberto, randomizadode fase 3 (MURANO), a incidência de SLT em pacientes tratados com venetoclax + rituximabe foi de 3% (6/194). Posteriormente, 77/389 pacientes foram inseridos no estudo, onde o protocolo foi alterado para incluir a profilaxia SLT e as medidas de monitoramento descritas na seção **Modo de Uso** (veja em "**8. POSOLOGIA E MODO DE**

**USAR”)**. Todos os eventos de SLT ocorreram durante a fase de escalonamento de dose de VENCLEXTA® (venetoclax) e foram resolvidos em 2 dias. Todos os 6 pacientes completaram a fase de escalonamento de dose e atingiram a dose diária recomendada de 400 mg de VENCLEXTA® (venetoclax). Não foi observado SLT clínica em pacientes que seguiram o cronograma atual de escalonamento de dose de 5 semanas e profilaxia de SLT e medidas de monitoramento descritas na seção de **Modo de uso** (veja em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”)**. As taxas de anormalidades laboratoriais grau ≥ 3 para relevantes para SLT foram hipercalemia 1%, hiperfosfatemia 1% e hiperuricemia 1%.

**Estudo BO25323 (CLL14)**
No estudo aberto, randomizado, de fase 3 (BO25323 (CLL14)), a incidência de SLT foi de 1% (3/212) em pacientes tratados com venetoclax + obinutuzumabe (veja em **“5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”**). Todos os 3 eventos de SLT foram resolvidos e não levaram à retirada do estudo. Em resposta aos eventos de SLT, a administração de obinutuzumabe foi atrasada em 2 casos.

**- Linfoma de Células do Manto**
No estudo duplo-cego, randomizado de fase 3 (SYMPATICO), a incidência de SLT laboratorial foi de 5% (7/134) em pacientes tratados com venetoclax + ibrutinibe (veja em **“5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”**). Nenhum evento clínico de SLT foi relatado em pacientes tratados com venetoclax + ibrutinibe.

**- Leucemia Mieloide Aguda**

**Estudos VIALE-A e VIALE-C**
No estudo randomizado de fase 3 (VIALE-A) com venetoclax em combinação com azacitidina, a incidência de SLT foi de 1,1% (3/283, 1 SLT clínica) e no estudo de fase 3 (VIALE-C) a incidência de SLT foi de 5,6% (8/142, 4 SLT clínicas, 2 das quais fatais). Os estudos exigiram redução da contagem de glóbulos brancos para $<25 \times 10^9$/L antes do início do venetoclax e um esquema de escalonamento da dose, além da profilaxia padrão e medidas de monitoramento (vide item “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). Todos os casos de SLT ocorreram durante o escalonamento da dose.

**VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina (M14-358)**
Não foram reportados eventos laboratoriais ou clínicos de SLT com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina.

**Neutropenia**
Neutropenia é um risco identificado no tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax).

**- Leucemia Linfocítica Crônica**

**Estudo GO28667 (MURANO)**
No estudo GO28667 (MURANO), a neutropenia foi relatada em 61% (todos os graus) dos pacientes no braço venetoclax + rituximabe. Quarenta e três por cento dos pacientes tratados com venetoclax + rituximabe sofreram interrupção de dose e 3% dos pacientes descontinuaram o venetoclax devido à neutropenia. A neutropenia de grau 3 foi reportada em 32% dos pacientes e neutropenia de grau 4, em 26% dos pacientes. A duração média da neutropenia de grau 3 ou 4 foi de 8 dias (intervalo: 1-712 dias). As complicações clínicas da neutropenia, incluindo a neutropenia febril, grau ≥3 e infecções graves, ocorreram a uma taxa menor em pacientes tratados no braço venetoclax + rituximabe em comparação com as taxas relatadas em pacientes tratados com bendamustina + rituximabe: neutropenia febril 4% versus 10%, infecções grau ≥3 18% versus 23%, infecções graves 21% versus 24%.

**Estudo BO25323 (CLL14)**
No estudo BO25323 (CLL14), a neutropenia (todos os graus) foi relatada em 58% dos pacientes no braço venetoclax + obinutuzumabe. Quarenta e um por cento sofreram interrupção de dose, 13% tiveram redução de dose e 2% descontinuaram venetoclax devido à neutropenia. Neutropenia de grau 3 foi relatada em 25% dos pacientes e neutropenia de grau 4, em 28% dos pacientes. A duração mediana das neutropenias de grau 3 ou 4 foi 22 dias (intervalo: 2 a 363 dias). As seguintes complicações da neutropenia foram relatadas no braço venetoclax + obinutuzumabe versus clorambucil + obinutuzumabe, respectivamente: neutropenia febril 6% versus 4%, infecções de grau ≥ 3 19% versus 16% e infecções graves 19% versus 14%.

**- Linfoma de Células do Manto**
No estudo SYMPTICO, foi relatada neutropenia (todos os graus) em 34% dos pacientes no braço venetoclax + ibrutinibe. Dezenove por cento sofreram interrupção da dose, 10% tiveram redução da dose e <1% descontinuaram venetoclax devido a neutropenia. Foi notificada neutropenia de grau ≥3 em 31% dos doentes. O seguinte foi relatado no braço venetoclax + ibrutinibe versus o braço placebo + ibrutinibe, respectivamente: neutropenia febril 1% versus 2%, infecções de grau ≥3 29% versus 30% e infecções graves 28% versus 28%.

**- Leucemia Mieloide Aguda**

**Estudo VIALE A**
No estudo VIALE-A, foi relatada neutropenia de grau ≥ 3 em 45% dos pacientes. Os seguintes eventos foram relatados no braço venetoclax + azacitidina versus o braço placebo + azacitidina, respectivamente: neutropenia febril 42% versus 19%, infecções de grau ≥3 64% versus 51% e infecções graves 57% versus 44%.

**M14-358**
No estudo M14-358, foi relatada neutropenia em 35% (todos os graus) e 35% (graus 3 ou 4) dos pacientes tratados com venetoclax + decitabina.

**Estudo VIALE-C**
No estudo VIALE-C, neutropenia de grau ≥3 foi relatada em 53% dos pacientes. Foram relatados os seguintes eventos no braço no venetoclax + citarabina em baixa dose versus o braço placebo + citarabina em baixa dose, respectivamente: neutropenia febril 32% versus 29%, infecções de grau ≥3 43% versus 50% e infecções graves 37% versus 37 %.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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, nofique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

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

## III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.9860.0014

**Produzido por:**
AbbVie Ireland NL B.V.
Sligo – Irlanda

**Importado e Registrado por:**
AbbVie Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP
CNPJ: 15.800.545/0001-50

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

BU24

abbvie

## 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** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 22/05/2025 | | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VPS Itens: 5, 7 e III<br><br>VP Itens: 4, 5 e III | VPS VP | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 |
| 15/05/2025 | 0659229251 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VPS Itens: 4, 5, 7 e III<br><br>VP Itens: 4, 5 e III | VPS VP | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

abbvie

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 10/03/2025 | 0322699/25-8 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/03/2025 | 0569316/24-1 | 11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica | 05/03/2025 | VPS Itens: 1, 2, 3, 4, 5, 8 e 9<br><br>VP Itens: 1, 2, 3, 4, 6 e 8 | VPS VP | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 |
| 14/11/2024 | 1571043241 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VPS – item 2 e 8<br>VP – item 6 | VPS VP | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 18/07/2024 | 0983872/24-4 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VPS – item 2 | VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 |
| 20/03/2024 | 0343102/24-2 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VP –item 6<br>VPS – item 8 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

abbvie

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 07/02/2023 | 0122403/23-1 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VP – item 5<br>VPS – item 7 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 |
| 31/01/2023 | 0097603/23-6 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/04/2022 | 1485830/22-4 | 11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento | 09/01/2023 | VP – item 5<br>VPS – item 7 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

abbvie

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 26/09/2022 | 4739700/22-1 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VPS – item 2 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 |
| 22/11/2021 | 4623146/21-9 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/09/2021 | 3445788/21-7 | 11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento | 08/11/2021 | VPS – item 7 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

abbvie

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 20/01/2021 | 0261109/21-1 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VPS – item 2 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 |
| 01/12/2020 | 4240323/20-5 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VPS – item 2 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

abbvie

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 12/11/2020 | 3982608/20-2 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/06/2020 | 1816118/20-9 | 11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF | 11/11/2020 | VP – Itens 1, 4, 6 e 8<br>VPS – Itens 1, 2, 5, 8 e 9 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 |
| 07/07/2020 | 2185623/20-1 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VP – Item 5 e 8<br>VPS – Item 4 e 6 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

abbvie

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 06/05/2020 | 1408574/20-7 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VP – Itens 4, 6, 7 e 8<br>VPS – Itens 2, 4, 5, 8 e 9 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 |
| 20/02/2020 | 0528994/20-7 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VPS – item 2 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

abbvie

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 30/01/2020 | 0304941/20-8 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 02/05/2019 | 0388545/19-3 | 11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica | 27/01/2020 | VP | VP | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 |
| 28/01/2020 | 0279003/20-3 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 02/05/2019 | 0388545/19-3 | 11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica | 27/01/2020 | VP – Itens 1, 4, 6 e 8<br>VPS – Itens 1, 2, 3, 5, 8 e 9 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

abbvie

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 18/07/2019 | 0629190/19-2 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VP – Itens 4 e 8<br>VPS – Itens 2, 3, 5 e 9 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 |
| 11/04/2019 | 0329305/19-0 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/01/2018 | 0076438/18-8 | 11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica | 25/03/2019 | VP – Itens 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 e 9<br>VPS – Itens 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8 e 9 | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

abbvie

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 30/01/2019 | 0091754/19-1 | 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<br>VPS – Itens 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 9. | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 | 1119285/18-2 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VP – Itens 4 e 6<br>VPS – Itens 3, 5, e 9. | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

abbvie

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 05/10/2018 | 0968473/18-5 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VP – Itens 4 e 6<br>VPS – Itens 3, 5, 6 e 8. | VP/VPS | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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 | 0965328/18-7 | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | Item 4 | VP | 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° 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 | 1457216/16-6 | 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<br><br>50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7<br><br>100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120<br><br>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