

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos revestidos por película
Venclyxto 50 mg comprimidos revestidos por película
Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Venclyxto 10 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de venetoclax.

Venclyxto 50 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de venetoclax.

Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de venetoclax.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Venclyxto 10 mg comprimido revestido por película
Comprimido amarelo claro, redondo, biconvexo com 6 mm de diâmetro com V gravado num dos lados e 10 no outro.

Venclyxto 50 mg comprimido revestido por película
Comprimido bege, oblongo, biconvexo com 14 mm de comprimento e 8 mm de largura com V gravado num dos lados e 50 no outro.

Venclyxto 100 mg comprimido revestido por película
Comprimido amarelo claro, oblongo, biconvexo com 17,2 mm de comprimento e 9,5 mm de largura com V gravado num dos lados e 100 no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Venclyxto em combinação com obinutuzumab é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) previamente não tratados (ver secção 5.1).

Venclyxto em combinação com rituximab é indicado para o tratamento de doentes adultos com LLC que receberam pelo menos uma terapêutica prévia.

Venclyxto em monoterapia é indicado para o tratamento da LLC:

- na presença de deleção 17p ou mutação *TP53* em doentes adultos que não são elegíveis para ou com falência à terapêutica com um inibidor da via do recetor das células B, ou
- na ausência de deleção 17p ou mutação *TP53* em doentes adultos com falência à quimioimunoterapia e à terapêutica com um inibidor da via do recetor das células B.

Venclyxto em combinação com um agente hipometilante é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com venetoclax deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos. Os doentes tratados com venetoclax podem desenvolver síndrome de lise tumoral (SLT). As informações descritas nesta secção, incluindo a avaliação do risco, as medidas profiláticas, o esquema de titulação da dose, a monitorização laboratorial e as interações medicamentosas, devem ser seguidas para prevenir e reduzir o risco de SLT.

Posologia

Leucemia Linfocítica Crónica

Esquema de titulação da dose

A dose inicial é de 20 mg de venetoclax uma vez por dia durante 7 dias. A dose deve ser aumentada gradualmente durante um período de 5 semanas, até atingir a dose diária de 400 mg, conforme Tabela 1.

Tabela 1: Esquema de titulação da dose em doentes com LLC

Semana	Dose diária de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

O esquema de titulação da dose ao longo de 5 semanas está desenhado para reduzir gradualmente a carga tumoral (*debulk*) e reduzir o risco de SLT.

Venetoclax em combinação com obinutuzumab

Venetoclax é administrado por um total de 12 ciclos, sendo cada ciclo de 28 dias: 6 ciclos em combinação com obinutuzumab, seguidos de 6 ciclos de venetoclax como agente único.

Administrar 100 mg de obinutuzumab no Dia 1 do Ciclo 1, seguidos de 900 mg, que podem ser administrados no Dia 1 ou no Dia 2. Administrar 1000 mg nos Dias 8 e 15 do Ciclo 1 e no Dia 1 de cada ciclo de 28 dias subsequente, por um total de 6 ciclos.

Iniciar o esquema de titulação da dose ao longo de 5 semanas com venetoclax (ver Tabela 1) no Dia 22 do Ciclo 1 e continuar até ao Dia 28 do Ciclo 2.

Após conclusão do esquema de titulação da dose, a dose recomendada de venetoclax é de 400 mg uma vez ao dia desde o Dia 1 do Ciclo 3 de obinutuzumab até ao último dia do Ciclo 12.

Dose de venetoclax pós-titulação, quando utilizado em combinação com rituximab

A dose recomendada de venetoclax em combinação com rituximab é de 400 mg uma vez ao dia (ver secção 5.1 para informação detalhada sobre a terapêutica de combinação).

Administrar rituximab após o doente ter completado o esquema de titulação da dose e ter recebido a dose diária recomendada de 400 mg de venetoclax durante 7 dias.

Venetoclax é administrado durante 24 meses a partir do Dia 1 do Ciclo 1 de rituximab (ver secção 5.1).

Dose de venetoclax pós-titulação, quando utilizado em monoterapia

A dose recomendada de venetoclax é de 400 mg uma vez ao dia. O tratamento é continuado até à progressão da doença ou até deixar de ser tolerado pelo doente.

Leucemia Mieloide Aguda

O esquema posológico recomendado de venetoclax (incluindo titulação da dose) é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Esquema de titulação da dose em doentes com LMA

Dia	Dose diária de venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 e seguintes	400 mg

A azacitidina deve ser administrada a 75 mg/m² de área de superfície corporal (ASC) por via intravenosa ou subcutânea nos Dias 1-7 de cada ciclo de 28 dias com início no Dia 1 do Ciclo 1.

A decitabina deve ser administrada a 20 mg/m² de ASC por via intravenosa nos Dias 1-5 de cada ciclo de 28 dias com início no Dia 1 do Ciclo 1.

A administração de venetoclax pode ser interrompida conforme necessário para o controlo de toxicidades hematológicas e recuperação do hemograma (ver Tabela 6).

Venetoclax, em combinação com um agente hipometilante, deve ser continuado até se observar progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Prevenção de síndrome de lise tumoral (SLT)

Os doentes tratados com venetoclax podem desenvolver SLT. Para detalhes sobre o controlo específico, deve ser consultada a secção abaixo, aplicável consoante a indicação terapêutica.

Leucemia Linfocítica Crónica

Venetoclax pode causar uma rápida redução do tumor e, assim, existir o risco de SLT durante a fase inicial de titulação da dose de 5 semanas em todos os doentes com LLC, independentemente da carga tumoral e de outras características do doente. As alterações nos eletrólitos consistentes com SLT, e que necessitam de tratamento imediato, podem ocorrer logo 6 a 8 horas após a primeira dose de venetoclax e em cada aumento de dose. Avalie os fatores específicos do doente quanto ao nível de risco de SLT e providencie ao seu doente hidratação profilática e anti-hiperuricémicos antes da primeira dose de venetoclax para reduzir o risco de SLT.

O risco de SLT é contínuo e baseia-se em diversos fatores, incluindo comorbilidades, particularmente uma função renal diminuída (depuração da creatinina [CrCl] <80 ml/min) e carga tumoral. A esplenomegalia pode contribuir para o risco global de SLT. O risco pode diminuir à medida que a carga tumoral diminui com o tratamento com venetoclax (ver secção 4.4).

Antes de iniciar venetoclax, deve realizar-se uma avaliação da carga tumoral, incluindo avaliação radiográfica (p. ex. TAC), a todos os doentes. Devem realizar-se análises bioquímicas ao sangue (potássio, ácido úrico, fósforo, cálcio e creatinina) e as alterações pré-existentes devem ser corrigidas.

A Tabela 3 abaixo descreve a profilaxia e monitorização de SLT recomendadas durante o tratamento com venetoclax, com base na determinação da carga tumoral a partir dos dados de ensaios clínicos (ver secção 4.4). Adicionalmente, devem ser consideradas todas as comorbilidades do doente para uma profilaxia e monitorização adequadas ao risco, quer o doente se encontre em ambulatório ou no hospital.

Tabela 3: Profilaxia de SLT recomendada com base na carga tumoral em doentes com LLC

Carga tumoral		Profilaxia		Monitorização das análises bioquímicas ao sangue ^{c,d}
		Hidratação ^a	Anti-hiperuricémicos ^b	Localização e frequência das avaliações
Baixa	Todos os GL <5 cm E ALC <25 x 10 ⁹ /l	Oral (1,5-2 l)	Alopurinol	Ambulatório <ul style="list-style-type: none"> Para a primeira dose de 20 mg e 50 mg: pré-dose, 6 a 8 horas, 24 horas Para aumentos de dose subsequentes: pré-dose
Média	Qualquer GL 5 cm a <10 cm OU ALC ≥25 x 10 ⁹ /l	Oral (1,5-2 l) e considerar hidratação intravenosa adicional	Alopurinol	Ambulatório <ul style="list-style-type: none"> Para a primeira dose de 20 mg e 50 mg: pré-dose, 6 a 8 horas, 24 horas Para aumentos de dose subsequentes: pré-dose Para a primeira dose de 20 mg e 50 mg: considerar a hospitalização para doentes com CrCl <80 ml/min; ver abaixo para monitorização no hospital

Alta	Qualquer GL ≥ 10 cm OU ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ E qualquer GL ≥ 5 cm	Oral (1,5-2 l) e intravenosa (150-200 ml/h, conforme tolerado)	Alopurinol; considerar rasburicase se o ácido úrico inicial for elevado	No hospital <ul style="list-style-type: none"> Para a primeira dose de 20 mg e 50 mg: pré-dose, 4, 8, 12 e 24 horas Ambulatório <ul style="list-style-type: none"> Para aumentos de dose subsequentes: pré-dose, 6 a 8 horas, 24 horas
ALC = contagem linfocitária absoluta; CrCl = depuração da creatinina; GL = gânglio linfático. ^a Instruir os doentes a beber água diariamente, com início 2 dias antes e durante a fase de titulação da dose, especificamente antes e nos dias iniciais de administração da dose e em cada aumento de dose subsequente. Administrar hidratação intravenosa a doentes que não toleram hidratação oral. ^b Iniciar alopurinol ou um inibidor da xantina oxidase 2 a 3 dias antes do início de venetoclax. ^c Avaliar as análises bioquímicas ao sangue (potássio, ácido úrico, fósforo, cálcio e creatinina); rever em tempo real. ^d Nos aumentos de dose subsequentes, monitorizar as análises bioquímicas ao sangue às 6 a 8 horas e às 24 horas para doentes que continuem a apresentar risco de SLT.				

Modificações de dose em caso de síndrome de lise tumoral e outras toxicidades

Leucemia Linfocítica Crónica

Poderá ser necessário interromper e/ou reduzir a dose devido a toxicidades. Consulte a Tabela 4 e a Tabela 5 para obter informações sobre as modificações de dose recomendadas para toxicidades relacionadas com venetoclax.

Tabela 4: Modificações de dose de venetoclax recomendadas para toxicidades^a em LLC

Acontecimento	Ocorrência	Ação
Síndrome de lise tumoral		
Alterações nas análises bioquímicas ao sangue ou sintomas sugestivos de SLT	Qualquer	Suspender a dose do dia seguinte. Se for resolvido em 24 a 48 horas após a última dose, retomar na mesma dose.
		Em caso de alterações nas análises bioquímicas ao sangue que necessitem de mais de 48 horas a serem resolvidas, retomar numa dose reduzida (ver Tabela 5).
		Em caso de acontecimentos de SLT clínica ^b , retomar numa dose reduzida após a resolução (ver Tabela 5).

Toxicidades não hematológicas		
Toxicidades não hematológicas de grau 3 ou 4	1. ^a ocorrência	Interromper venetoclax. Assim que os sintomas de toxicidade diminuírem para grau 1 ou para o nível inicial, a terapêutica com venetoclax pode ser retomada na mesma dose. Não é necessário efetuar modificações de dose.
	2. ^a ocorrência e ocorrências subsequentes	Interromper venetoclax. Seguir as orientações de redução de dose na Tabela 5 ao retomar o tratamento com venetoclax após a resolução. Pode verificar-se uma redução superior de dose, em conformidade com a opinião do médico.
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia de grau 3 com infecção ou febre; ou toxicidades hematológicas de grau 4 (exceto linfopenia)	1. ^a ocorrência	Interromper venetoclax. Para reduzir os riscos de infecção associados à neutropenia, pode ser administrado com venetoclax um fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), se clinicamente indicado. Assim que os sintomas de toxicidade diminuírem para grau 1 ou para o nível inicial, a terapêutica com venetoclax pode ser retomada na mesma dose.
	2. ^a ocorrência e ocorrências subsequentes	Interromper venetoclax. Considerar a utilização de um G-CSF, conforme clinicamente indicado. Seguir as orientações de redução de dose na Tabela 5 ao retomar o tratamento com venetoclax após a resolução. Pode verificar-se uma redução superior de dose, em conformidade com a opinião do médico.
<p>Considerar a descontinuação de venetoclax nos doentes que necessitam de reduções de dose para doses inferiores a 100 mg durante mais de 2 semanas.</p> <p>^aAs reações adversas foram classificadas de acordo com o NCI CTCAE, versão 4.0.</p> <p>^bSLT clínica foi definida como SLT laboratorial com consequências clínicas, tais como insuficiência renal aguda, arritmias cardíacas, ou convulsões e/ou morte súbita (ver secção 4.8).</p>		

Tabela 5: Modificação de dose para SLT e outras toxicidades em doentes com LLC

Dose aquando da interrupção (mg)	Dose de reinício (mg^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a A dose modificada deve ser continuada durante 1 semana antes do aumento de dose.	

Nos doentes com uma interrupção de dose superior a 1 semana nas primeiras 5 semanas de titulação da dose, ou superior a 2 semanas após conclusão da fase de titulação da dose, o risco de SLT deve ser reavaliado para determinar se é necessário o reinício com uma dose reduzida (p. ex. todos ou alguns níveis da titulação de dose; ver Tabela 5).

Leucemia Mieloide Aguda

A titulação da dose diária de venetoclax é de 3 dias com azacitidina ou decitabina (ver Tabela 2).

Devem ser implementadas as medidas profiláticas listadas abaixo:

Todos os doentes devem ter uma contagem de glóbulos brancos $<25 \times 10^9/l$ antes do início de venetoclax e pode ser necessária uma citorredução antes do tratamento.

Todos os doentes devem ser adequadamente hidratados e receber agentes anti-hiperuricémicos antes do início da primeira dose de venetoclax e durante a fase de titulação da dose.

Avaliar as análises bioquímicas ao sangue (potássio, ácido úrico, fósforo, cálcio e creatinina) e corrigir as alterações pré-existentes antes do início do tratamento com venetoclax.

Monitorizar as análises bioquímicas ao sangue para SLT na pré-dose, 6 a 8 horas após cada nova dose durante a titulação, e 24 horas após atingir a dose final.

Nos doentes com fatores de risco de SLT (p. ex., com blastos circulantes, elevado envolvimento da leucemia na medula óssea, níveis elevados de lactato desidrogenase [LDH] pré-tratamento ou função renal diminuída) devem ser consideradas medidas adicionais, incluindo o aumento da monitorização laboratorial e a redução da dose inicial de venetoclax.

Monitorizar os hemogramas frequentemente no decurso da resolução das citopenias. As modificações e as interrupções da dose devido a citopenias dependem do estado de remissão. As modificações da dose de venetoclax devido a reações adversas são indicadas na Tabela 6.

Tabela 6: Modificações de dose recomendadas devido a reações adversas na LMA

Reações Adversas	Ocorrência	Modificação da dose
Reações Adversas Hematológicas		
Neutropenia de grau 4 (ANC < 500/microlitro) com ou sem febre ou infecção; ou trombocitopenia de grau 4 (contagem de plaquetas < 25 × 10 ³ /microlitro)	Ocorrência antes de atingir a remissão ^a	Na maioria dos casos, não interromper venetoclax em combinação com azacitidina ou decitabina devido a citopenias antes de atingir a remissão.
	Primeira ocorrência após ter atingido a remissão e com duração de pelo menos 7 dias	Atrasar o ciclo subsequente de venetoclax em combinação com azacitidina ou decitabina e monitorizar os hemogramas. Administrar o fator estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF) se clinicamente indicado para a neutropenia. Após a resolução para grau 1 ou 2, retomar venetoclax na mesma dose em combinação com azacitidina ou decitabina.
	Ocorrências subsequentes, em ciclos após ter atingido a remissão e com duração de 7 dias ou mais	Atrasar o ciclo subsequente de venetoclax em combinação com azacitidina ou decitabina e monitorizar os hemogramas. Administrar oG-CSF se clinicamente indicado para a neutropenia. Após a resolução para grau 1 ou 2, retomar venetoclax na mesma dose em combinação com azacitidina ou decitabina, e reduzir a duração de venetoclax em 7 dias durante cada um dos ciclos subsequentes, para 21 dias em vez de 28 dias. Consultar as informações de prescrição de azacitidina para obter informações adicionais.
Reações Adversas Não Hematológicas		
Toxicidades não hematológicas de grau 3 ou 4	Qualquer ocorrência	Interromper venetoclax em caso de não resolução com cuidados de suporte. Após a resolução para grau 1 ou nível inicial, retomar venetoclax na mesma dose.
^a Considerar avaliação da medula óssea.		

Modificações de dose para utilização com inibidores do CYP3A

A utilização concomitante de venetoclax com inibidores fortes ou moderados do CYP3A aumenta a exposição a venetoclax (isto é, C_{max} e AUC) e pode aumentar o risco de SLT, no início e durante a fase de titulação da dose, e de outras toxicidades (ver secção 4.5).

Em doentes com LLC, a utilização concomitante de venetoclax com inibidores fortes do CYP3A é contraindicada no início e durante a fase de titulação da dose (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Em todos os doentes, se for necessário utilizar um inibidor do CYP3A, seguir as recomendações para gestão de interações medicamentosas resumidas na Tabela 7. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a sinais de toxicidade e a dose poderá ter de ser ainda mais ajustada. A dose de venetoclax utilizada antes de se iniciar o inibidor do CYP3A deve ser retomada 2 a 3 dias após a descontinuação do inibidor (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Tabela 7: Gestão de potenciais interações de venetoclax com inibidores do CYP3A

Inibidor	Fase	LLC	LMA
Inibidor forte do CYP3A	Início e fase de titulação da dose	Contraindicado	Dia 1 – 10 mg Dia 2 – 20 mg Dia 3 – 50 mg Dia 4 – 100 mg ou menos
	Dose diária estável (Após fase de titulação da dose)	Reduzir a dose de venetoclax para 100 mg ou menos (ou em pelo menos 75% se já modificada por outros motivos)	
Inibidor moderado do CYP3A^a	Todas	Reduzir a dose de venetoclax em pelo menos 50%	

^aEm doentes com LLC, evitar a utilização concomitante de venetoclax com inibidores moderados do CYP3A no início e durante a fase de titulação da dose. Considerar medicamentos alternativos ou reduzir a dose de venetoclax conforme descrito nesta tabela.

Omissão de dose

Se o doente falhar uma dose de venetoclax nas 8 horas seguintes à hora habitual da toma, o doente deve tomar a dose esquecida o mais rapidamente possível no mesmo dia. Caso tenham passado mais de 8 horas da hora habitual da toma, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve prosseguir o esquema posológico habitual no dia seguinte.

Se o doente vomitar após a toma de uma dose, não deve ser tomada qualquer dose adicional nesse dia. A próxima dose prescrita deve ser tomada à hora habitual no dia seguinte.

Populações especiais

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos específicos em doentes idosos (com idade ≥ 65 anos) (ver secção 5.1).

Compromisso renal

Os doentes com função renal reduzida ($CrCl < 80$ ml/min) podem necessitar de profilaxia e monitorização mais intensivas para reduzir o risco de SLT no início e durante a fase de titulação da dose (ver “Prevenção de síndrome de lise tumoral (SLT)” acima). Venetoclax deve ser administrado a doentes com compromisso renal grave ($CrCl \geq 15$ ml/min e < 30 ml/min) apenas se o benefício superar o risco e os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente em relação a sinais de toxicidade, devido ao risco aumentado de SLT (ver secção 4.4).

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave ($CrCl \geq 15$ ml/min e < 90 ml/min) (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não são recomendados ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático, ligeiro ou moderado. Doentes com compromisso hepático moderado devem ser monitorizados cuidadosamente em relação a sinais de toxicidade no início e durante a fase de titulação da dose (ver secção 4.8).

Em doentes com compromisso hepático grave recomenda-se uma redução de dose de pelo menos 50% ao longo do tratamento (ver secção 5.2). Estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente em relação a sinais de toxicidade (ver secção 4.8).

População pediátrica

A segurança e eficácia de venetoclax em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Venclyxto comprimidos revestidos por película são para administração por via oral. Os doentes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros com água, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Os comprimidos devem ser tomados com uma refeição a fim de evitar o risco de falta de eficácia (ver secção 5.2). Os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou partidos antes de engolir.

Durante a fase de titulação da dose, venetoclax deve ser tomado de manhã, para facilitar a monitorização laboratorial.

Produtos que contenham toranja, laranjas de Sevilha e carambola devem ser evitados durante o tratamento com venetoclax (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em doentes com LLC, utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A no início e durante a fase de titulação da dose (ver secções 4.2 e 4.5).

Em todos os doentes, utilização concomitante de preparados que contenham erva de São João (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Síndrome de lise tumoral

Síndrome de lise tumoral, incluindo acontecimentos fatais e insuficiência renal que necessitou de diálise, ocorreu em doentes tratados com venetoclax (ver secção 4.8).

Venetoclax pode causar uma rápida redução do tumor e, assim, existir o risco de SLT no início e durante a fase de titulação da dose. As alterações nos eletrólitos consistentes com SLT, e que necessitam de tratamento imediato, podem ocorrer logo 6 a 8 horas após a primeira dose de venetoclax e em cada aumento de dose. Durante a vigilância pós-comercialização, foi notificada a ocorrência de SLT, incluindo acontecimentos fatais, após uma dose única de 20 mg de venetoclax. As informações descritas na secção 4.2, incluindo a avaliação do risco, as medidas profiláticas, o esquema de titulação e modificação da dose, a monitorização laboratorial e as interações medicamentosas, devem ser seguidas para prevenir e reduzir o risco de SLT.

O risco de SLT é contínuo e baseia-se em diversos fatores, incluindo comorbilidades (particularmente uma função renal diminuída), carga tumoral e esplenomegalia em LLC.

Todos os doentes devem ser avaliados em relação ao risco e devem receber profilaxia adequada para a SLT, incluindo hidratação e anti-hiperuricémicos. As análises bioquímicas ao sangue devem ser monitorizadas e as alterações controladas imediatamente. Medidas mais intensivas (hidratação intravenosa, monitorização frequente, hospitalização) devem ser utilizadas se o risco global for superior. A dosagem deve ser interrompida, se necessário; ao reiniciar venetoclax, as orientações sobre as modificações de dose devem ser seguidas (ver Tabela 4 e Tabela 5). Devem ser seguidas as instruções para “Prevenção de síndrome de lise tumoral (SLT)” (ver secção 4.2).

A utilização concomitante deste medicamento com inibidores fortes ou moderados do CYP3A aumenta a exposição a venetoclax e pode aumentar o risco de SLT no início e durante a fase de titulação da dose (ver secções 4.2 e 4.3). Os inibidores de gp-P ou BCRP também podem aumentar a exposição a venetoclax (ver secção 4.5).

Neutropenia e infecções

Em doentes com LLC, foi notificada neutropenia de grau 3 ou 4 em doentes tratados com venetoclax em estudos de combinação com rituximab ou obinutuzumab e em estudos em monoterapia (ver secção 4.8).

Em doentes com LMA, são frequentes neutropenias de grau 3 ou 4 antes do início do tratamento. As contagens de neutrófilos podem agravar-se com venetoclax em combinação com um agente hipometilante. A neutropenia pode reaparecer com os ciclos de terapia subsequentes.

Durante o período de tratamento devem ser monitorizados os hemogramas completos. Recomendam-se interrupções ou reduções de dose em doentes com neutropenia grave (ver secção 4.2).

Foram notificadas infecções graves incluindo sépsis associada a morte (ver secção 4.8). É necessária a monitorização de quaisquer sinais e sintomas de infeção. As infeções suspeitas devem receber tratamento imediato, incluindo antimicrobianos, interrupção ou redução de dose e utilização de fatores de crescimento (p. ex., G-CSF) conforme apropriado (ver secção 4.2).

Imunização

A segurança e eficácia da imunização com vacinas vivas atenuadas durante ou após a terapêutica com venetoclax não foram estudadas. As vacinas vivas não devem ser administradas durante o tratamento e posteriormente até à recuperação das células B.

Indutores do CYP3A

A coadministração de indutores do CYP3A4 pode conduzir à redução da exposição a venetoclax e, consequentemente, a um risco de falta de eficácia. A utilização concomitante de venetoclax com indutores fortes ou moderados do CYP3A4 deve ser evitada (ver secções 4.3 e 4.5).

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo altamente eficaz enquanto tomam venetoclax (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Venetoclax é metabolizado predominantemente pelo CYP3A.

Agentes que podem alterar as concentrações plasmáticas de venetoclax

Inibidores do CYP3A

A coadministração de cetoconazol 400 mg uma vez por dia, um inibidor forte do CYP3A, gp-P e BCRP, durante 7 dias em 11 doentes, aumentou para 2,3 vezes a C_{max} e para 6,4 vezes a AUC de venetoclax. A coadministração de ritonavir 50 mg uma vez por dia, um inibidor forte do CYP3A e gp-P, durante 14 dias em 6 indivíduos saudáveis aumentou para 2,4 vezes a C_{max} e para 7,9 vezes a AUC de venetoclax. Em comparação com venetoclax 400 mg administrado isoladamente, a coadministração de 300 mg de posaconazol, um inibidor forte do CYP3A e gp-P, com venetoclax 50 mg e 100 mg durante 7 dias, em 12 doentes, aumentou a C_{max} de venetoclax para 1,6 vezes e 1,9 vezes e a AUC para 1,9 vezes e 2,4 vezes, respetivamente. Estima-se que a coadministração de venetoclax com outros inibidores fortes do CYP3A4 aumente a AUC de venetoclax em média 5,8 a 7,8 vezes.

Em doentes que necessitam de utilizar venetoclax concomitantemente com inibidores fortes do CYP3A (p. ex. itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) ou inibidores moderados do CYP3A (p. ex. ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamilo), o esquema posológico de venetoclax deve ser administrado de acordo com a Tabela 7. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a sinais de toxicidade e a dose poderá

ter de ser ainda mais ajustada. A dose de venetoclax utilizada antes de se iniciar o inibidor do CYP3A deve ser retomada 2 a 3 dias após a descontinuação do inibidor (ver secção 4.2).

Produtos que contenham toranja, laranjas de Sevilha e carambola devem ser evitados durante o tratamento com venetoclax, pois contêm inibidores do CYP3A.

Inibidores de gp-P e BCRP

Venetoclax é um substrato de gp-P e BCRP. A coadministração de uma dose única de 600 mg de rifampicina, um inibidor de gp-P, em 11 indivíduos saudáveis aumentou a C_{max} em 106% e a AUC em 78% de venetoclax. A utilização concomitante de venetoclax com inibidores da gp-P e BCRP deve ser evitada no início e durante a fase de titulação da dose; se tiver de ser utilizado um inibidor de gp-P e BCRP, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente em relação a sinais de toxicidade (ver secção 4.4).

Indutores do CYP3A

A coadministração de rifampicina 600 mg uma vez por dia, um indutor forte do CYP3A, durante 13 dias em 10 indivíduos saudáveis, reduziu a C_{max} em 42% e a AUC em 71% de venetoclax. Deve ser evitada a utilização concomitante de venetoclax com indutores fortes do CYP3A (p. ex. carbamazepina, fenitoína, rifampicina) ou indutores moderados do CYP3A (p. ex. bosentano, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcilina). Devem considerar-se tratamentos alternativos com menor indução do CYP3A. Os preparados que contenham erva de São João são contraindicados durante o tratamento com venetoclax, pois a eficácia pode ser reduzida (ver secção 4.3).

Azitromicina

Num estudo de interação medicamentosa em 12 voluntários saudáveis, a coadministração de azitromicina 500 mg no primeiro dia, seguido de azitromicina 250 mg uma vez por dia, durante 4 dias, diminuiu em 25% a C_{max} e em 35% a AUC de venetoclax. Não é necessário ajuste de dose durante o tratamento de curta duração com azitromicina quando administrada concomitantemente com venetoclax.

Agentes redutores do ácido gástrico

Com base na análise farmacocinética da população, os agentes redutores do ácido gástrico (p. ex. inibidores da bomba de prótons, antagonistas do recetor H₂, antiácidos) não afetam a biodisponibilidade de venetoclax.

Sequestrantes dos ácidos biliares

Não é recomendada a coadministração de sequestrantes dos ácidos biliares com venetoclax, uma vez que pode reduzir a absorção de venetoclax. Se for necessário coadministrar um sequestrante dos ácidos biliares com venetoclax, deve seguir-se a informação descrita no RCM do sequestrante dos ácidos biliares para reduzir o risco de uma interação, e venetoclax deve ser administrado pelo menos 4-6 horas após o sequestrante.

Agentes que podem ter as suas concentrações plasmáticas alteradas por venetoclax

Varfarina

Num estudo de interação medicamentosa em três voluntários saudáveis, a administração de uma dose única de 400 mg de venetoclax com 5 mg de varfarina resultou num aumento de 18% a 28% na C_{max} e AUC de R-varfarina e S-varfarina. Uma vez que venetoclax não foi doseado até atingir o estado estacionário, recomenda-se que a razão normalizada internacional (INR) seja cuidadosamente monitorizada em doentes que estão a receber varfarina.

Substratos de gp-P, BCRP e OATP1B1

Venetoclax é um inibidor *in vitro* de gp-P, BCRP e OATP1B1. Num estudo de interação medicamentosa, a administração de uma dose única de 100 mg de venetoclax com 0,5 mg de digoxina, um substrato de gp-P, resultou num aumento de 35% na C_{max} e de 9% na AUC de digoxina. Deve ser evitada a coadministração de substratos de gp-P ou BCRP de janela terapêutica estreita (p. ex. digoxina, dabigatran, everolimus, sirolimus) com venetoclax.

Se houver necessidade de administrar um substrato de gp-P ou BCRP, de janela terapêutica estreita, este deve ser utilizado com precaução. No caso de um substrato de gp-P ou BCRP administrado oralmente que seja sensível à inibição no trato gastrointestinal (p. ex. dabigatrano etexilato), a sua administração deve ser separada da administração de venetoclax tanto quanto possível para minimizar uma potencial interação.

Se uma estatina (substrato de OATP) for utilizada concomitantemente com venetoclax, recomenda-se que o doente seja cuidadosamente monitorizado em relação a toxicidade relacionada com a estatina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção nas mulheres

As mulheres devem evitar engravidar enquanto estiverem a tomar Venclyxto e durante pelo menos 30 dias depois de terminar o tratamento. Deste modo, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes enquanto estiverem a tomar venetoclax e durante 30 dias após descontinuação do tratamento. Atualmente, desconhece-se se venetoclax pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais, pelo que as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem adicionar um método de barreira.

Gravidez

Com base em estudos de toxicidade embriofetal em animais (ver secção 5.3), venetoclax pode provocar lesão fetal quando administrado a mulheres grávidas.

Não existem dados adequados e bem controlados sobre a utilização de venetoclax em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Venetoclax não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos altamente eficazes.

Amamentação

Desconhece-se se venetoclax ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído um risco para a criança em amamentação.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Venclyxto.

Fertilidade

Não existem dados em humanos sobre o efeito de venetoclax na fertilidade. Com base na toxicidade testicular em cães em exposições clinicamente relevantes, a fertilidade masculina pode ser comprometida pelo tratamento com venetoclax (ver secção 5.3). Antes de iniciar o tratamento, considerar o aconselhamento sobre conservação de esperma em alguns doentes do sexo masculino.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Venclyxto sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Foram notificadas fadiga e tonturas em alguns doentes em tratamento com venetoclax, as quais devem ser consideradas durante a avaliação da capacidade do doente em conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Leucemia Linfocítica Crónica

O perfil de segurança global de Venclyxto baseia-se em dados de 758 doentes com LLC tratados em ensaios clínicos com venetoclax em combinação com obinutuzumab ou rituximab ou em monoterapia. A avaliação de segurança incluiu doentes de dois estudos de fase 3 (CLL14 e MURANO), de dois estudos de fase 2 (M13-982 e M14-032) e de um estudo de fase 1 (M12-175). O estudo CLL14 foi um ensaio controlado, aleatorizado, no qual 212 doentes com LLC previamente não tratados e com comorbilidades receberam venetoclax em combinação com obinutuzumab. O estudo MURANO foi um ensaio controlado, aleatorizado, no qual 194 doentes com LLC previamente tratados receberam venetoclax em combinação com rituximab. Nos estudos de fase 2 e fase 1, 352 doentes com LLC previamente tratados, tendo incluído 212 doentes com deleção 17p e 146 doentes com falência à terapêutica com um inibidor da via do recetor das células B, foram tratados com venetoclax em monoterapia (ver secção 5.1).

As reações adversas que ocorreram mais frequentemente ($\geq 20\%$), de qualquer grau, em doentes em tratamento com venetoclax nos estudos de combinação com obinutuzumab ou rituximab foram neutropenia, diarreia e infeção do trato respiratório superior. Nos estudos em monoterapia, as reações adversas mais frequentes foram neutropenia/contagem diminuída de neutrófilos, diarreia, náuseas, anemia, fadiga e infeção do trato respiratório superior.

As reações adversas graves notificadas mais frequentemente ($\geq 2\%$) em doentes tratados com venetoclax em combinação com obinutuzumab ou rituximab foram pneumonia, sépsis, neutropenia febril e SLT. Nos estudos em monoterapia as reações adversas graves mais frequentemente notificadas ($\geq 2\%$) foram pneumonia e neutropenia febril.

Leucemia Mieloide Aguda

O perfil de segurança global de Venclyxto baseia-se em dados de 314 doentes com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada tratados em ensaios clínicos com venetoclax em combinação com um agente hipometilante (azacitidina ou decitabina) (VIALE-A de fase 3 aleatorizado e M14-358 de fase 1 não aleatorizado).

No estudo VIALE-A, as reações adversas que ocorreram mais frequentemente ($\geq 20\%$) de qualquer grau, em doentes tratados com venetoclax em combinação com azacitidina, foram trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, náuseas, diarreia, vómitos, anemia, fadiga, pneumonia, hipocaliemia e apetite diminuído.

As reações adversas graves notificadas mais frequentemente ($\geq 5\%$) em doentes tratados com venetoclax em combinação com azacitidina foram neutropenia febril, pneumonia, sépsis e hemorragia.

No estudo M14-358, as reações adversas que ocorreram mais frequentemente ($\geq 20\%$) de qualquer grau, em doentes tratados com venetoclax em combinação com decitabina, foram trombocitopenia, neutropenia febril, náuseas, hemorragia, pneumonia, diarreia, fadiga, tonturas/síncope, vómitos, neutropenia, hipotensão, hipocaliemia, apetite diminuído, cefaleias, dor abdominal e anemia. As reações adversas graves notificadas mais frequentemente ($\geq 5\%$) foram neutropenia febril, pneumonia, bacteriemia e sépsis.

A taxa de mortalidade aos 30 dias no estudo VIALE-A foi de 7,4% (21/283) com venetoclax em combinação com azacitidina e de 6,3% (9/144) no braço placebo com azacitidina.

A taxa de mortalidade aos 30 dias no estudo M14-358 com venetoclax em combinação com decitabina foi de 6,5% (2/31).

Tabela de reações adversas

As reações adversas estão indicadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Leucemia linfocítica crônica

As frequências de reações adversas notificadas com Venclyxto, em combinação com obinutuzumab, rituximab ou em monoterapia em doentes com LLC são resumidas na Tabela 8.

Tabela 8: Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes com LLC tratados com venetoclax

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Todos os graus^a	Grau $\geq 3^a$
Infeções e infestações	Muito frequentes	Pneumonia Infeção do trato respiratório superior	
	Frequentes	Sépsis Infeção do trato urinário	Sépsis Pneumonia Infeção do trato urinário Infeção do trato respiratório superior
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia Anemia Linfopenia	Neutropenia Anemia
	Frequentes	Neutropenia febril	Neutropenia febril Linfopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hipercaliemia Hiperfosfatemia Hipocalcemia	
	Frequentes	Síndrome de lise tumoral Hiperuricemia	Síndrome de lise tumoral Hipercaliemia Hiperfosfatemia Hipocalcemia Hiperuricemia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia Vômitos Náuseas Obstipação	
	Frequentes		Diarreia Vômitos Náuseas
	Pouco frequentes		Obstipação
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	
	Frequentes		Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da creatinina no sangue	
	Pouco frequentes		Aumento da creatinina no sangue

^aApenas é apresentada a frequência mais elevada observada nos ensaios (baseada nos estudos CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 e M12-175).

Leucemia Mieloide Aguda

As frequências de reações adversas notificadas com Venclxyto em combinação com um agente hipometilante em doentes com LMA são resumidas na Tabela 9.

Tabela 9: Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes com LMA tratados com venetoclax

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Todos os graus^a	Grau ≥3^a
Infeções e infestações	Muito frequentes	Pneumonia ^b Sépsis ^b Infecção do trato urinário	Pneumonia ^b Sépsis ^b
	Frequentes		Infecção do trato urinário
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia ^b Neutropenia febril Anemia ^b Trombocitopenia ^b	Neutropenia ^b Neutropenia febril Anemia ^b Trombocitopenia ^b
	Frequentes		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hipocaliemia Apetite diminuído	Hipocaliemia
	Frequentes	Síndrome de lise tumoral	Apetite diminuído
	Pouco frequentes		Síndrome de lise tumoral
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas/síncope ^b Cefaleias	
	Frequentes		Tonturas/síncope ^b
	Pouco frequentes		Cefaleias
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão Hemorragia ^b	Hemorragia ^b
	Frequentes		Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Dispneia	
	Frequentes		Dispneia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas Diarreia Vómitos Estomatite Dor abdominal	
	Frequentes		Náuseas Diarreia Vómitos
	Pouco frequentes		Estomatite
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Colecistite/colelitíase ^b	Colecistite/colelitíase ^b
Afeções musculoesqueléticas	Muito frequentes	Artralgia	

e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes		Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga Astenia	
	Frequentes		Fadiga Astenia
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Peso diminuído Bilirrubinemia aumentada	
	Frequentes		Peso diminuído Bilirrubinemia aumentada
^a Apenas é apresentada a frequência mais elevada observada nos ensaios (baseada nos estudos VIALE-A e M14-358). ^b Inclui vários termos de reações adversas.			

Descontinuação e reduções de dose devido a reações adversas

Leucemia Linfocítica Crónica

Descontinuações devido a reações adversas ocorreram em 16% dos doentes tratados com venetoclax em combinação com obinutuzumab ou rituximab nos estudos CLL14 e MURANO, respetivamente. Nos estudos de venetoclax em monoterapia, 11% dos doentes descontinuaram o tratamento devido a reações adversas.

Reduções de dose devido a reações adversas ocorreram em 21% dos doentes tratados com venetoclax em combinação com obinutuzumab no estudo CLL14, em 15% dos doentes tratados com venetoclax em combinação com rituximab no estudo MURANO e em 14% dos doentes tratados com venetoclax nos estudos em monoterapia.

Interrupções de dose devidas a reações adversas ocorreram em 74% dos doentes tratados com venetoclax em combinação com obinutuzumab no estudo CLL14 e em 71% dos doentes tratados com venetoclax em combinação com rituximab no estudo MURANO; a reação adversa que mais frequentemente levou a interrupção da dose de venetoclax foi neutropenia (41% e 43% nos estudos CLL14 e MURANO, respetivamente). Nos estudos de venetoclax em monoterapia, ocorreram interrupções de dose devidas a reações adversas em 40% dos doentes; a reação adversa que mais frequentemente levou a interrupção da dose foi neutropenia (5%).

Leucemia Mieloide Aguda

No estudo VIALE-A, as descontinuações de venetoclax devido a reações adversas ocorreram em 24% dos doentes tratados com a combinação de venetoclax e azacitidina. As reduções de dose de venetoclax devido a reações adversas ocorreram em 2% dos doentes. As interrupções de dose de venetoclax devido a reações adversas ocorreram em 72% dos doentes. De entre os doentes que alcançaram a depuração da leucemia ao nível da medula óssea, 53% foram submetidos a interrupção da dose para ANC <500/microlitro. As reações adversas que mais frequentemente levaram a interrupção da dose (>10%) de venetoclax foram neutropenia febril, neutropenia, pneumonia e trombocitopenia.

No estudo M14-358, as descontinuações devido a reações adversas ocorreram em 26% dos doentes tratados com a combinação de venetoclax e decitabina. As reduções de dose devido a reações adversas ocorreram em 6% dos doentes. As interrupções de dose devido a reações adversas ocorreram em 65% dos doentes; as reações adversas que mais frequentemente levaram a interrupção da dose ($\geq 5\%$) de venetoclax foram neutropenia febril, neutropenia/contagem diminuída de neutrófilos, pneumonia, contagem diminuída de plaquetas e contagem diminuída de glóbulos brancos.

Descrição das reações adversas selecionadas

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral é um risco identificado importante quando se inicia venetoclax.

Leucemia Linfocítica Crónica

Nos estudos de dose de Fase 1 iniciais, com uma fase de titulação mais curta (2 a 3 semanas) e uma dose inicial mais elevada, a incidência de SLT foi de 13% (10/77; 5 SLT laboratoriais; 5 SLT clínicas), incluindo 2 acontecimentos fatais e 3 acontecimentos de insuficiência renal aguda, 1 necessitou de diálise.

O risco de SLT foi reduzido após revisão do regime posológico e modificação para inclusão de medidas de profilaxia e monitorização. Nos estudos clínicos de venetoclax, os doentes com qualquer gânglio linfático mensurável ≥ 10 cm, ou com ambos ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ e qualquer gânglio linfático mensurável ≥ 5 cm, foram hospitalizados para permitir hidratação e monitorização mais intensivas no primeiro dia de administração de 20 mg e 50 mg durante a fase de titulação (ver secção 4.2).

Em 168 doentes com LLC que iniciaram uma dose diária de 20 mg aumentando durante 5 semanas para uma dose diária de 400 mg nos estudos M13-982 e M14-032, a taxa de SLT foi de 2%. Todos os acontecimentos foram SLT laboratorial (alterações laboratoriais que cumpriram ≥ 2 dos seguintes critérios com intervalo de menos de 24 horas entre eles: potássio >6 mmol/l, ácido úrico >476 $\mu\text{mol/l}$, cálcio $<1,75$ mmol/l ou fósforo $>1,5$ mmol/l; ou foram notificados como acontecimentos de SLT) e ocorreram em doentes com gânglio(s) linfático(s) ≥ 5 cm ou ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Nestes doentes não foi observada SLT com consequências clínicas, como insuficiência renal aguda, arritmias cardíacas ou morte súbita e/ou convulsões. Todos os doentes apresentaram CrCl ≥ 50 ml/min.

No estudo de fase 3 (MURANO) aberto, aleatorizado, a incidência de SLT foi de 3% (6/194) em doentes tratados com venetoclax + rituximab. Após terem sido incluídos no estudo 77/389 doentes, o protocolo foi alterado de forma a incorporar as atuais medidas de profilaxia e monitorização de SLT, descritas na Posologia (ver secção 4.2). Todos os acontecimentos de SLT ocorreram durante a fase de titulação da dose de venetoclax e foram resolvidos em 2 dias. Todos os seis doentes completaram a fase de titulação da dose e atingiram a dose diária recomendada de 400 mg de venetoclax. Não foi observada qualquer SLT clínica nos doentes que seguiram o atual esquema de titulação da dose de 5 semanas e as medidas de profilaxia e monitorização de SLT (ver secção 4.2). As taxas de alterações laboratoriais de grau ≥ 3 relevantes para a SLT foram hipercalemia 1%, hiperfosfatemia 1% e hiperuricemia 1%.

No estudo de fase 3 (CLL14) aberto, aleatorizado, a incidência de SLT foi de 1,4% (3/212) em doentes tratados com venetoclax + obinutuzumab. Os três acontecimentos de SLT foram resolvidos e não levaram ao abandono do estudo. Em dois casos, a administração de obinutuzumab foi adiada devido aos acontecimentos de SLT.

Durante a vigilância pós-comercialização, foi notificada a ocorrência da SLT, incluindo acontecimentos fatais, após uma dose única de 20 mg de venetoclax (ver secções 4.2 e 4.4).

Leucemia Mieloide Aguda

No estudo de fase 3 (VIALE-A) aleatorizado com venetoclax em combinação com azacitidina, a incidência de SLT foi de 1,1% (3/283, 1 SLT clínica). O estudo exigiu a redução da contagem de glóbulos brancos para $<25 \times 10^9/l$ antes do início de venetoclax e um esquema de titulação da dose, além das medidas padrão de profilaxia e monitorização (ver secção 4.2). Todos os casos de SLT ocorreram durante a titulação da dose.

No estudo M14-358, não foram notificados quaisquer acontecimentos de SLT laboratorial ou clínica com venetoclax em combinação com decitabina.

Neutropenia e infeções

A neutropenia é um risco identificado no tratamento com Venclxyto.

Leucemia Linfocítica Crónica

No estudo CLL14, foi reportada neutropenia (todos os graus) em 58% dos doentes alocados no braço venetoclax + obinutuzumab; 41% dos doentes tratados com venetoclax + obinutuzumab necessitaram de interrupção de dose e 2% dos doentes descontinuaram venetoclax devido a neutropenia. Foi reportada neutropenia de grau 3 em 25% dos doentes e neutropenia de grau 4 em 28% dos doentes. A duração mediana de neutropenia de grau 3 ou 4 foi de 22 dias (intervalo: 2 a 363 dias). Foi reportada neutropenia febril em 6% dos doentes, infeções de grau ≥ 3 em 19% e infeções graves em 19% dos doentes. Ocorreram mortes devido a infeção em 1,9% dos doentes durante o tratamento e em 1,9% dos doentes após descontinuação do tratamento.

No estudo MURANO, foi reportada neutropenia (todos os graus) em 61% dos doentes alocados no braço venetoclax + rituximab. 43% dos doentes tratados com venetoclax + rituximab necessitaram de interrupção de dose e 3% dos doentes descontinuaram venetoclax devido a neutropenia. Foi reportada neutropenia de grau 3 em 32% dos doentes e neutropenia de grau 4 em 26% dos doentes. A duração mediana de neutropenia de grau 3 ou 4 foi de 8 dias (intervalo: 1 a 712 dias). No tratamento com venetoclax + rituximab, foi reportada neutropenia febril em 4% dos doentes, infeções de grau ≥ 3 em 18% e infeções graves em 21% dos doentes.

Leucemia Mieloide Aguda

No estudo VIALE-A, foi notificada neutropenia de grau ≥ 3 em 45% dos doentes. Também foram notificados no braço venetoclax + azacitidina *versus* braço placebo + azacitidina, respetivamente: neutropenia febril 42% *versus* 19%, infeções de grau ≥ 3 64% *versus* 51% e infeções graves 57% *versus* 44%.

No estudo M14-358, foi notificada neutropenia em 35% (de todos os graus) e 35% (grau 3 ou 4) dos doentes no braço venetoclax + decitabina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto específico para venetoclax. Os doentes que sofrerem sobredosagem devem ser cuidadosamente monitorizados e devem receber tratamento de suporte apropriado. Durante a fase de titulação da dose, o tratamento deve ser interrompido e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a sinais e sintomas de SLT (febre, calafrios, náuseas, vômitos, confusão, falta de ar, convulsões, batimento cardíaco irregular, urina escura ou turva, cansaço anormal, dor muscular ou articular, dor e distensão abdominal), em conjunto com outras toxicidades (ver secção 4.2). Com base no elevado volume de distribuição e extensa ligação proteica de venetoclax, é improvável que a diálise resulte numa remoção significativa de venetoclax.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX52

Mecanismo de ação

Venetoclax é um inibidor potente e seletivo da proteína anti-apoptótica BCL-2 presente no linfoma das células B. Nas células de LLC e LMA foi demonstrada a sobreexpressão de BCL-2, que medeia a sobrevivência da célula tumoral e tem sido associada a resistência à quimioterapia. Venetoclax liga-se diretamente à fenda de ligação BH3 de BCL-2, deslocando as proteínas pró-apoptóticas com domínio BH3, como a BIM, para iniciar a permeabilização da membrana externa mitocondrial (MOMP), ativação da caspase, e morte celular programada. Em estudos não-clínicos, venetoclax demonstrou atividade citotóxica em células tumorais que sobreexpressam BCL-2.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de doses múltiplas de venetoclax até 1200 mg uma vez por dia no intervalo QTc foi avaliado num estudo aberto de braço único em 176 doentes. Venetoclax não teve efeito no intervalo QTc e não houve relação entre a exposição a venetoclax e a alteração no intervalo QTc.

Eficácia e segurança clínicas

Leucemia Linfocítica Crônica

Venetoclax em combinação com obinutuzumab no tratamento de doentes com LLC previamente não tratados – estudo BO25323 (CLL14)

Um estudo de fase 3, aberto, multicêntrico, aleatorizado (1:1) avaliou a eficácia e segurança de venetoclax + obinutuzumab *versus* obinutuzumab + clorambucilo em doentes com LLC previamente não tratados e com comorbilidades (pontuação total >6 na *Cumulative Illness Rating Scale* [CIRS] ou taxa de depuração da creatinina [CrCl] <70 ml/min). Os doentes que participaram no estudo foram avaliados relativamente ao risco de SLT e receberam profilaxia adequada antes da administração de obinutuzumab. Todos os doentes receberam obinutuzumab a 100 mg no Dia 1 do Ciclo 1, seguidos de 900 mg, que podiam ser administrados no Dia 1 ou no Dia 2, e em seguida doses de 1000 mg nos Dias 8 e 15 do Ciclo 1, e no Dia 1 de cada ciclo subsequente, durante um total de 6 ciclos. No Dia 22 do Ciclo 1, os doentes alocados no braço venetoclax + obinutuzumab iniciaram o esquema de titulação da dose de 5 semanas com venetoclax, tendo continuado até ao Dia 28 do Ciclo 2. Após conclusão do esquema de titulação da dose, os doentes continuaram com venetoclax 400 mg uma vez ao dia desde o Dia 1 do Ciclo 3 até ao último dia do Ciclo 12. Cada ciclo foi de 28 dias. Os doentes aleatorizados para o braço obinutuzumab + clorambucilo receberam 0,5 mg/kg de clorambucilo por via oral no Dia 1 e no Dia 15 dos Ciclos 1-12. Os doentes continuaram a ser seguidos para avaliação da progressão da doença e da sobrevivência global (OS) após a conclusão da terapêutica.

As características demográficas e da doença na avaliação inicial eram semelhantes entre os braços do estudo. A idade mediana foi de 72 anos (intervalo: 41 a 89 anos), 89% eram caucasianos e 67% eram homens; 36% e 43% estavam no estadio B e C de Binet, respetivamente. A pontuação CIRS mediana foi de 8,0 (intervalo: 0 a 28) e 58% dos doentes apresentaram CrCl <70 ml/min. Verificou-se deleção 17p em 8% dos doentes, mutações *TP53* em 10%, deleção 11q em 19% e gene *IgVH* não mutado em 57%. O tempo mediano de seguimento aquando da análise primária foi de 28 meses (intervalo: 0 a 36 meses).

Na avaliação inicial, a contagem linfocitária mediana foi de 55×10^9 células/l em ambos os braços do estudo. No Dia 15 do Ciclo 1, a contagem mediana diminuiu para $1,03 \times 10^9$ células/l (intervalo: 0,2 a $43,4 \times 10^9$ células/l) no braço obinutuzumab + clorambucilo e $1,27 \times 10^9$ células/l (intervalo: 0,2 a $83,7 \times 10^9$ células/l) no braço venetoclax + obinutuzumab.

A sobrevivência livre de progressão (PFS) foi avaliada pelos investigadores utilizando as normas orientadoras do *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) atualizadas pelo *National Cancer Institute-sponsored Working Group* (NCI-WG) (2008).

Aquando da análise primária (data de fecho dos dados 17 de agosto de 2018), 14% (30/216) dos doentes no braço venetoclax + obinutuzumab tiveram um acontecimento de PFS de progressão da doença ou de morte, em comparação com 36% (77/216) no braço obinutuzumab + clorambucilo, de acordo com a avaliação dos investigadores (razão de risco [HR]: 0,35 [intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, teste log-rank estratificado). A PFS mediana não foi atingida em nenhum braço do estudo.

A sobrevivência livre de progressão também foi avaliada por uma Comissão de Revisão Independente (IRC) e foi consistente com a PFS avaliada pelos investigadores.

A taxa de resposta global (ORR) avaliada pelo investigador foi de 85% (IC 95%: 79,2; 89,2) e de 71% (IC 95%: 64,8; 77,2) nos braços venetoclax + obinutuzumab e obinutuzumab + clorambucilo, respetivamente ($p = 0,0007$, teste de Cochran-Mantel-Haenszel). A taxa de resposta completa + resposta completa com recuperação incompleta da medula (CR+CRi), avaliada pelo investigador, foi de 50% e de 23% nos braços venetoclax + obinutuzumab e obinutuzumab + clorambucilo, respetivamente ($p < 0,0001$, teste de Cochran-Mantel-Haenszel).

A doença residual mínima (MRD) no fim do tratamento foi avaliada através do ensaio com oligonucleotídeos de alelos específicos para reação em cadeia da polimerase (ASO-PCR). A negatividade de MRD foi definida como menos de uma célula de LLC por 10^4 leucócitos. As taxas de negatividade de MRD no sangue periférico foram de 76% (IC 95%: 69,2; 81,1) no braço venetoclax + obinutuzumab em comparação com 35% (IC 95%: 28,8; 42,0) no braço obinutuzumab + clorambucilo ($p < 0,0001$). De acordo com o protocolo, a MRD na medula óssea só deveria ser avaliada em doentes com resposta (CR/CRi e resposta parcial [PR]). As taxas de negatividade de MRD na medula óssea foram de 57% (IC 95%: 50,1; 63,6) no braço venetoclax + obinutuzumab e de 17% (IC 95%: 12,4; 22,8) no braço obinutuzumab + clorambucilo ($p < 0,0001$).

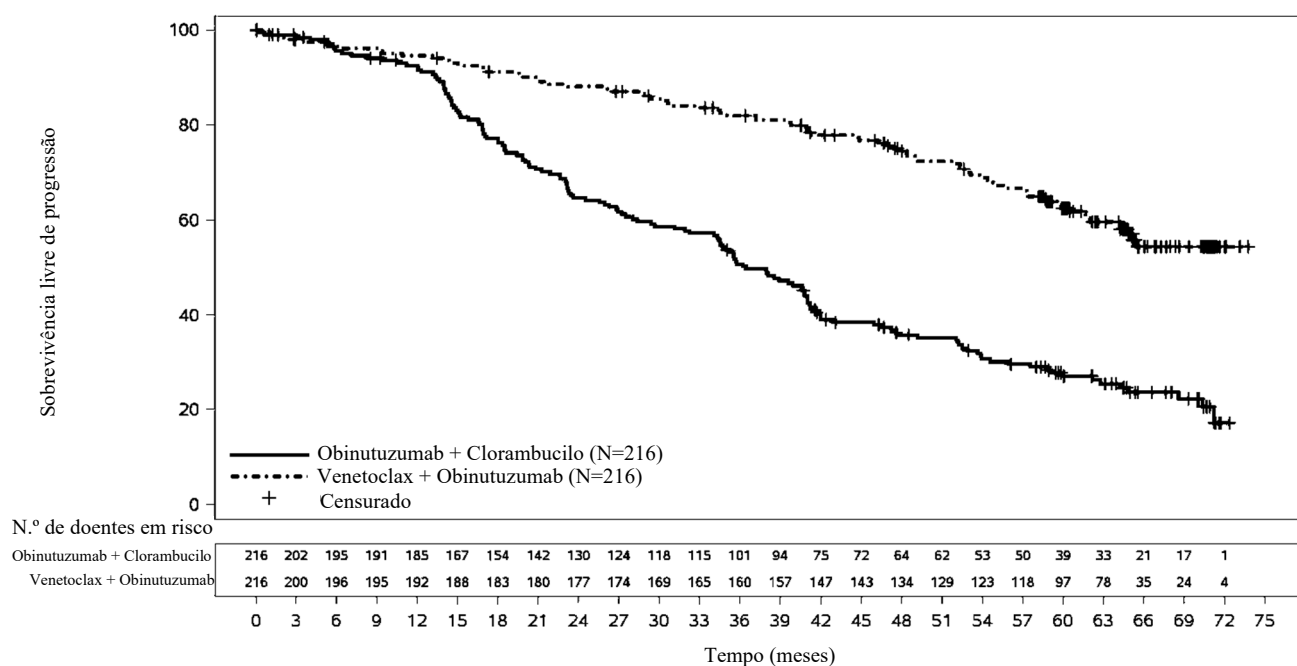
Seguimento de 65 meses

A eficácia foi avaliada após um tempo mediano de seguimento de 65 meses (data de fecho dos dados 8 de novembro de 2021). Os resultados de eficácia para o seguimento de 65 meses do estudo CLL14 são apresentados na Tabela 10. A curva de Kaplan-Meier de PFS avaliada pelo investigador é apresentada na Figura 1.

Tabela 10: Resultados de eficácia avaliados pelo investigador no estudo CLL14 (seguimento de 65 meses)

Objetivo	Venetoclax + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + clorambucilo N = 216
Sobrevivência livre de progressão		
Número de acontecimentos (%)	80 (37)	150 (69)
Mediana, meses (IC 95%)	NR (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Razão de risco (HR), estratificada (IC 95%)	0,35 (0,26; 0,46)	
Sobrevivência global		
Número de acontecimentos (%)	40 (19)	57 (26)
Razão de risco (HR), estratificada (IC 95%)	0,72 (0,48; 1,09)	
IC = intervalo de confiança; NE = não avaliável; NR = não atingido		

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador (população com intenção-de-tratar [ITT]) no estudo CLL14 com seguimento de 65 meses



O benefício na PFS do tratamento com venetoclax + obinutuzumab *versus* o tratamento com obinutuzumab + clorambucilo foi observado em todos os subgrupos de doentes avaliados, incluindo doentes de alto risco com deleção 17p e/ou mutação *TP53* e/ou *IgVH* não mutado.

Venetoclax em combinação com rituximab no tratamento de doentes com LLC que receberam pelo menos um tratamento prévio – estudo GO28667 (MURANO)

Um estudo de fase 3, aberto, multicêntrico, aleatorizado (1:1), avaliou a eficácia e segurança de venetoclax + rituximab *versus* bendamustina + rituximab em doentes com LLC previamente tratados. Os doentes alocados no braço venetoclax + rituximab completaram o esquema de titulação da dose de 5 semanas com Venclxyto, seguido de 400 mg uma vez por dia durante 24 meses, a partir do Dia 1 do Ciclo 1 de rituximab, na ausência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Rituximab foi iniciado após o esquema de titulação da dose de 5 semanas a 375 mg/m² no Ciclo 1 e a 500 mg/m² nos Ciclos 2-6. Cada ciclo foi de 28 dias. Os doentes aleatorizados para o braço bendamustina + rituximab receberam bendamustina a 70 mg/m² nos Dias 1 e 2 durante 6 ciclos e rituximab conforme descrito acima.

A idade mediana foi de 65 anos (intervalo: 22 a 85); 74% eram homens, e 97% eram caucasianos. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 6,7 anos (intervalo: 0,3 a 29,5). O número mediano de linhas terapêuticas prévias foi de 1 (intervalo: 1 a 5); e incluiu agentes alquilantes (94%), anticorpos anti-CD20 (77%), inibidores da via do recetor das células B (2%) e análogos da purina prévios (81% incluindo 55% fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR)). Na avaliação inicial, 47% dos doentes apresentavam um ou mais gânglios ≥5 cm, e 68% apresentavam ALC ≥25 x 10⁹/l. Verificou-se deleção 17p em 27% dos doentes, mutações *TP53* em 26%, deleção 11q em 37%, e gene *IgVH* não mutado em 68%. O tempo mediano de seguimento para a avaliação primária foi de 23,8 meses (intervalo: 0,0 a 37,4 meses).

A sobrevivência livre de progressão foi avaliada pelos investigadores, utilizando as normas orientadoras do IWCLL atualizadas pelo NCI-WG (2008).

Aquando da análise primária (data de fecho dos dados 8 de maio de 2017), 16% (32/194) dos doentes no braço venetoclax + rituximab tinham tido um acontecimento de PFS, em comparação com 58% (114/195) no braço bendamustina + rituximab (HR: 0,17 [IC 95%: 0,11; 0,25]; p<0,0001, teste log-rank estratificado). Os acontecimentos de PFS incluíram 21 acontecimentos de progressão da

doença e 11 acontecimentos de morte no braço venetoclax + rituximab, e 98 acontecimentos de progressão da doença e 16 acontecimentos de morte no braço bendamustina + rituximab. A PFS mediana não foi atingida no braço venetoclax + rituximab e foi de 17,0 meses (IC 95%: 15,5; 21,6) no braço bendamustina + rituximab.

As estimativas de PFS a 12 e a 24 meses foram de 93% (IC 95%: 89,1; 96,4) e de 85% (IC 95%: 79,1; 90,6) no braço venetoclax + rituximab e de 73% (IC 95%: 65,9; 79,1) e de 36% (IC 95%: 28,5; 44,0) no braço bendamustina + rituximab, respetivamente.

Os resultados de eficácia da análise primária foram também avaliados por uma IRC, demonstrando uma redução estatisticamente significativa de 81% no risco de progressão ou morte para os doentes tratados com venetoclax + rituximab (HR: 0,19 [IC 95%: 0,13; 0,28]; $p < 0,0001$).

A ORR avaliada pelo investigador para doentes tratados com venetoclax + rituximab foi de 93% (IC 95%: 88,8; 96,4), com uma taxa de CR + CRi de 27%, taxa de resposta parcial ganglionar (nPR) de 3% e taxa de PR de 63%. Para doentes tratados com bendamustina + rituximab, a ORR foi de 68% (IC 95%: 60,6; 74,2), com uma taxa de CR + CRi de 8%, taxa de nPR de 6% e taxa de PR de 53%. A duração de resposta (DOR) mediana não foi atingida com um tempo de seguimento mediano de aproximadamente 23,8 meses. A ORR avaliada pela IRC para doentes tratados com venetoclax + rituximab foi de 92% (IC 95%: 87,6; 95,6), com uma taxa de CR + CRi de 8%, taxa de nPR de 2% e taxa de PR de 82%. Para doentes tratados com bendamustina + rituximab, a ORR avaliada pela IRC foi de 72% (IC 95%: 65,5; 78,5), com uma taxa de CR + CRi de 4%, taxa de nPR de 1% e taxa de PR de 68%. A discrepância nas taxas de CR entre a avaliação pela IRC e a avaliação pelo investigador foi devida à interpretação de adenopatia residual nas TAC. Dezoito doentes no braço venetoclax + rituximab e 3 doentes no braço bendamustina + rituximab revelaram medula óssea negativa e gânglios linfáticos < 2 cm.

A MRD no fim do tratamento de combinação foi avaliada através de ASO-PCR e/ou citometria de fluxo. A negatividade de MRD foi definida como menos de uma célula de LLC por 10^4 leucócitos. As taxas de negatividade de MRD no sangue periférico foram de 62% (IC 95%: 55,2; 69,2) no braço venetoclax + rituximab em comparação com 13% (IC 95%: 8,9; 18,9) no braço bendamustina + rituximab. Dos doentes com resultados disponíveis de MRD no sangue periférico, 72% (121/167) no braço venetoclax + rituximab e 20% (26/128) no braço bendamustina + rituximab revelaram ser MRD-negativos. As taxas de negatividade de MRD na medula óssea foram de 16% (IC 95%: 10,7; 21,3) no braço venetoclax + rituximab e de 1% (IC 95%: 0,1; 3,7) no braço bendamustina + rituximab. Dos doentes com resultados disponíveis de MRD na medula óssea, 77% (30/39) no braço venetoclax + rituximab e 7% (2/30) no braço bendamustina + rituximab revelaram ser MRD-negativos.

A OS mediana não tinha sido atingida em nenhum dos braços de tratamento. Ocorreu morte em 8% (15/194) dos doentes tratados com venetoclax + rituximab e em 14% (27/195) dos doentes tratados com bendamustina + rituximab (razão de risco (HR): 0,48 [IC 95%: 0,25; 0,90]).

Na data de fecho dos dados, 12% (23/194) dos doentes no braço venetoclax + rituximab e 43% (83/195) dos doentes no braço bendamustina + rituximab tinham iniciado uma nova terapêutica anti-leucémica ou morrido (razão de risco (HR) estratificada: 0,19; [IC 95%: 0,12; 0,31]). O tempo mediano até à próxima terapêutica anti-leucémica ou morte não foi alcançado no braço venetoclax + rituximab e foi de 26,4 meses no braço bendamustina + rituximab.

Seguimento de 59 meses

A eficácia foi avaliada após um tempo mediano de seguimento de 59 meses (data de fecho dos dados 8 de maio de 2020). Os resultados de eficácia para o seguimento de 59 meses do estudo MURANO são apresentados na Tabela 11.

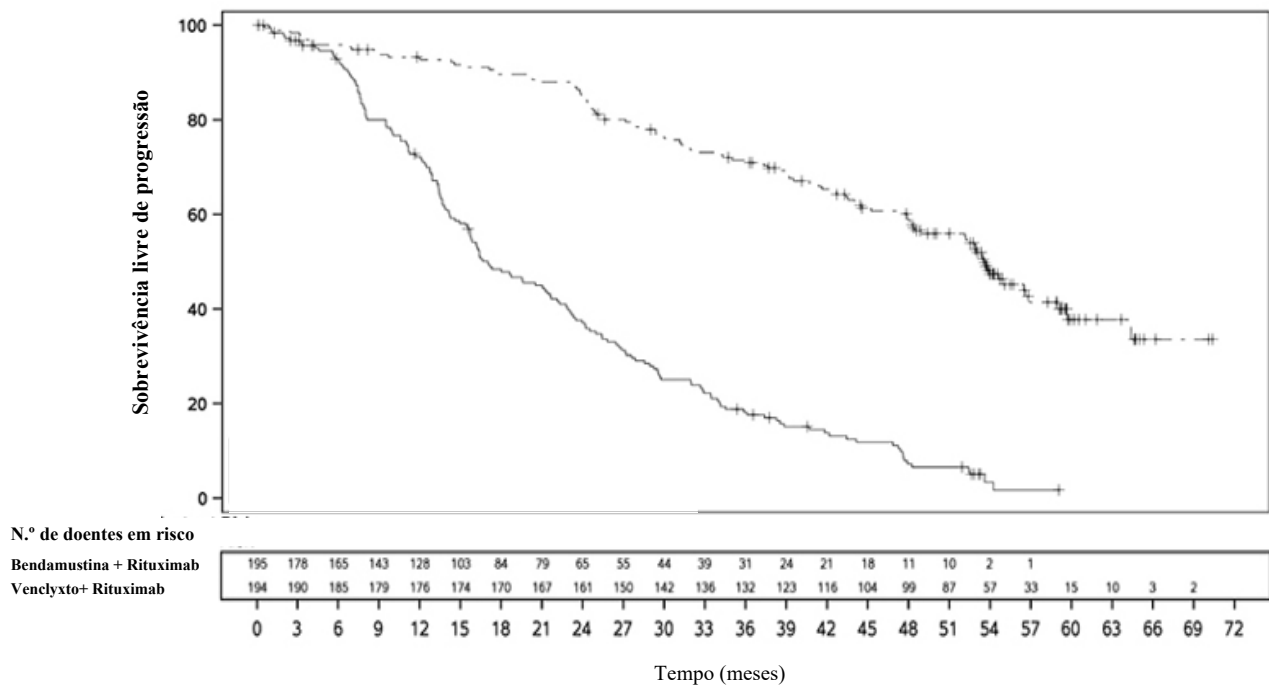
Tabela 11: Resultados de eficácia avaliados pelo investigador no estudo MURANO (seguimento de 59 meses)

Objetivo	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustina + rituximab N = 195
Sobrevivência livre de progressão		
Número de acontecimentos (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Mediana, meses (IC 95%)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Razão de risco (HR), estratificada (IC 95%)	0,19 (0,15; 0,26)	
Sobrevivência global		
Número de acontecimentos (%)	32 (16)	64 (33)
Razão de risco (HR) (IC 95%)	0,40 (0,26; 0,62)	
Estimativa a 60 meses, % (IC 95%)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Tempo até à próxima terapêutica anti-leucémica		
Número de acontecimentos (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Mediana, meses (IC 95%)	58 (55,1; NE)	24 (20,7; 29,5)
Razão de risco (HR), estratificada (IC 95%)	0,26 (0,20; 0,35)	
Negatividade de MRD^c		
Sangue periférico no fim do tratamento, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
Estimativa de PFS a 3 anos após o fim do tratamento, % (IC 95%) ^e	61 (47,3; 75,2)	NA ^f
Estimativa de OS a 3 anos após o fim do tratamento, % (IC 95%) ^e	95 (90,0; 100,0)	NA ^f
IC = intervalo de confiança; MRD = doença residual mínima; NE = não avaliável; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; NA = não aplicável. ^a 87 e 14 acontecimentos no braço venetoclax + rituximab deveram-se a progressão da doença e morte, em comparação com 148 e 19 acontecimentos no braço bendamustina + rituximab, respetivamente. ^b 68 e 21 acontecimentos no braço venetoclax + rituximab deveram-se a início de nova terapêutica anti-leucémica e morte, em comparação com 123 e 26 acontecimentos no braço bendamustina + rituximab, respetivamente. ^c A doença residual mínima foi avaliada através de oligonucleotídeos de alelos específicos para reação em cadeia da polimerase (ASO-PCR) e/ou citometria de fluxo. O valor limite (<i>cut-off</i>) para um estado negativo foi de uma célula LLC por 10 ⁴ leucócitos. ^d Em doentes que completaram o tratamento com venetoclax sem progressão da doença (130 doentes). ^e Em doentes que completaram o tratamento com venetoclax sem progressão da doença e foram MRD-negativos (83 doentes). ^f Nenhum equivalente à visita de fim do tratamento no braço bendamustina + rituximab.		

No total, 130 doentes no braço venetoclax + rituximab completaram 2 anos de tratamento com venetoclax sem progressão da doença. Para estes doentes, a estimativa de PFS a 3 anos pós-tratamento foi de 51% (IC 95%: 40,2; 61,9).

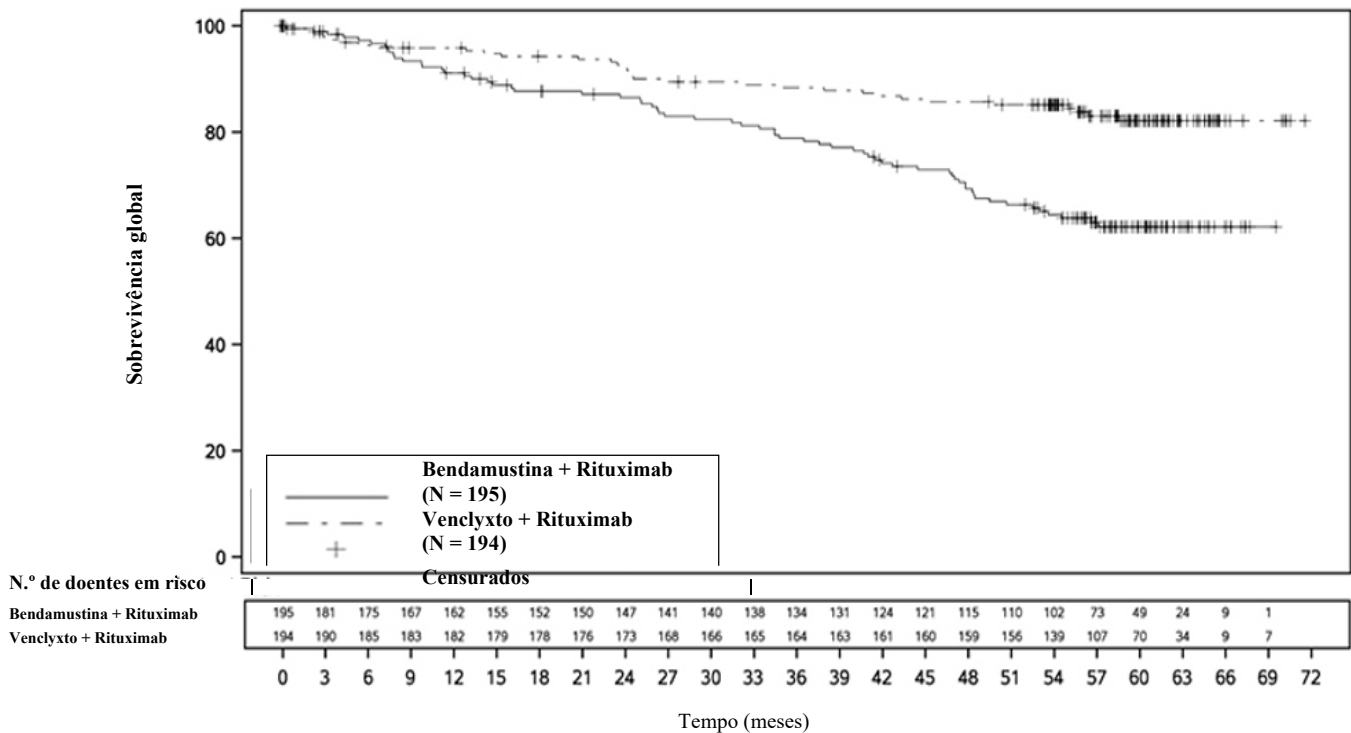
A curva de Kaplan-Meier de PFS avaliada pelo investigador é apresentada na Figura 2.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador (população com intenção-de-tratar (ITT)) no estudo MURANO (data de fecho dos dados 8 de maio de 2020) com seguimento de 59 meses



A curva de Kaplan-Meier de sobrevivência global é apresentada na Figura 3.

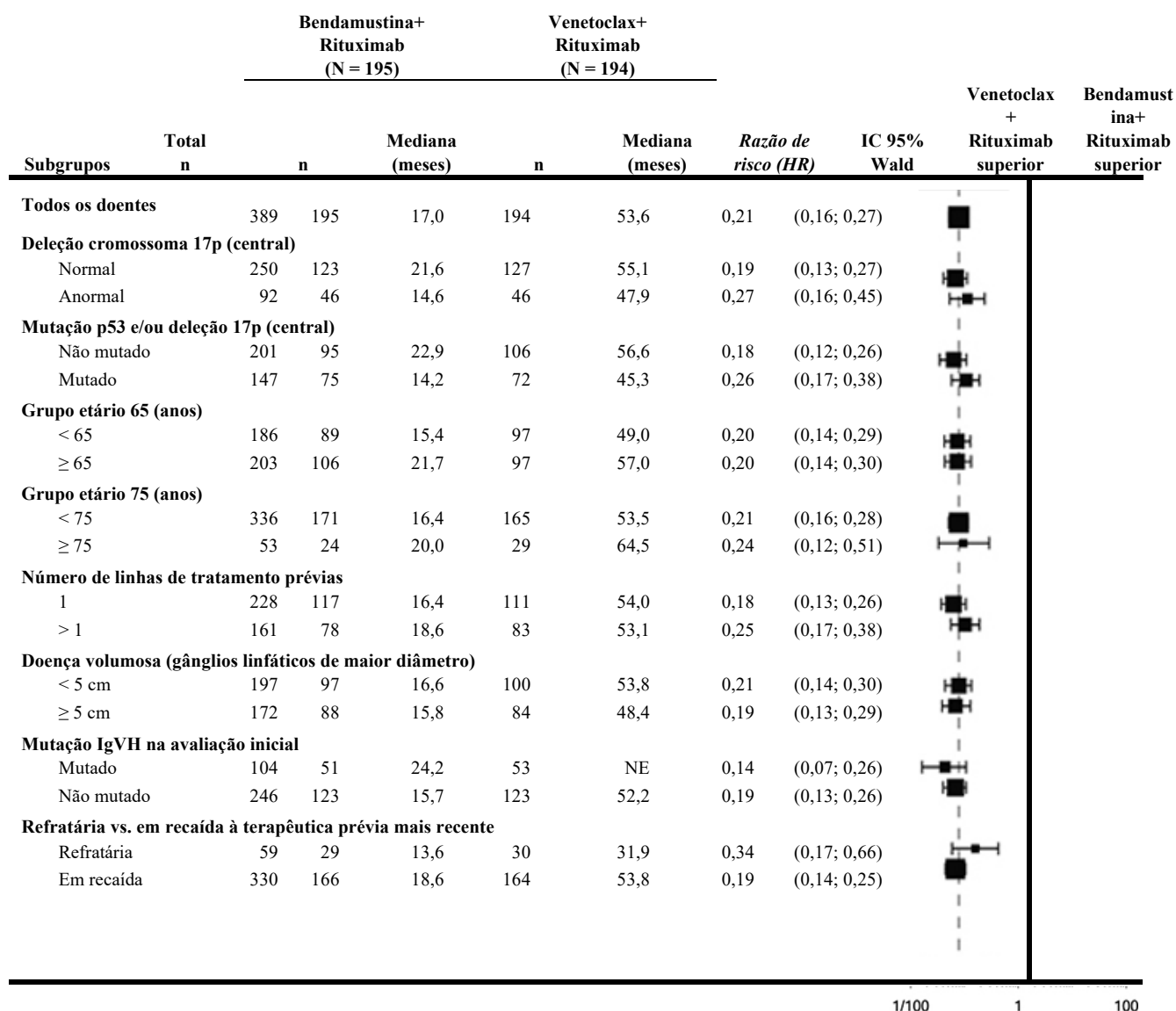
Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência global (população com intenção-de-tratar (ITT)) no estudo MURANO (data de fecho dos dados 8 de maio de 2020) com seguimento de 59 meses



Resultados da análise de subgrupos

O benefício na PFS observado com venetoclax + rituximab quando comparado com bendamustina + rituximab foi observado de modo consistente em todos os subgrupos de doentes avaliados, incluindo doentes de alto risco com deleção 17p/mutação *TP53* e/ou *IgVH* não mutado (Figura 4).

Figura 4: Forest plot de sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador em subgrupos do estudo MURANO (data de fecho dos dados 8 de maio de 2020) com seguimento de 59 meses



Deleção 17p foi determinada com base em avaliação por laboratório central.
Razão de risco (HR) não-estratificada é apresentada no eixo-X numa escala logarítmica.
NE = não avaliável.

Venetoclax em monoterapia no tratamento de doentes com LLC com deleção 17p ou mutação *TP53* – estudo M13-982

A segurança e eficácia de venetoclax em 107 doentes com LLC com deleção 17p tratados anteriormente foram avaliadas num estudo aberto, de braço único, multicêntrico (M13-982). Os doentes seguiram um esquema de titulação da dose de 4 a 5 semanas, iniciando com 20 mg e aumentando para 50 mg, 100 mg, 200 mg e finalmente 400 mg uma vez por dia. Os doentes continuaram a receber venetoclax 400 mg uma vez por dia até se observar progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A idade mediana foi de 67 anos (intervalo: 37 a 85 anos); 65% eram homens, e 97% eram caucasianos. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 6,8 anos (intervalo: 0,1 a 32 anos; N=106). O número mediano de tratamentos prévios anti-LLC foi de 2 (intervalo: 1 a 10 tratamentos); 49,5% com um análogo de nucleósido, 38% com rituximab, e 94% com um agente

alquilante (incluindo 33% com bendamustina). Na avaliação inicial, 53% dos doentes apresentavam um ou mais gânglios ≥ 5 cm, e 51% apresentavam ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Dos doentes, 37% (34/91) eram refratários à fludarabina, 81% (30/37) apresentavam o gene *IgVH* não mutado, e 72% (60/83) apresentavam mutação *TP53*. O tempo mediano em tratamento aquando da avaliação foi de 12 meses (intervalo: 0 a 22 meses).

O objetivo primário de eficácia foi a ORR, avaliada por uma IRC, utilizando as normas orientadoras do IWCLL atualizadas pelo NCI-WG (2008). Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 12. Os dados de eficácia são apresentados para 107 doentes com data de fecho dos dados 30 de abril de 2015. Um grupo adicional de 51 doentes foi incluído numa coorte de extensão de segurança. Os resultados de eficácia avaliados pelo investigador são apresentados para 158 doentes com data de fecho dos dados posterior, 10 de junho de 2016. O tempo mediano de tratamento dos 158 doentes foi de 17 meses (intervalo: 0 a 34 meses).

Tabela 12: Resultados de eficácia em doentes com LLC com deleção 17p tratados anteriormente (estudo M13-982)

Objetivo	Avaliação IRC (N = 107) ^a	Avaliação do Investigador (N = 158) ^b
Data de fecho dos dados	30 de abril de 2015	10 de junho de 2016
ORR, % (IC 95%)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, meses, mediana (IC 95%)	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS, % (IC 95%)		
Estimativa a 12 meses	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
Estimativa a 24 meses	NA	52 (43; 61)
PFS, meses, mediana (IC 95%)	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR, meses, mediana (intervalo)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
^a Um doente não apresentava a deleção 17p.		
^b Inclui um grupo adicional de 51 doentes da coorte de extensão de segurança. IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; CRi = resposta completa com recuperação incompleta da medula; DOR = duração da resposta; IRC = comissão de revisão independente; nPR = PR ganglionar; NA = não disponível; NR = não atingido; ORR = taxa de resposta global; PFS = sobrevivência livre de progressão; PR = resposta parcial; TTR = tempo até à primeira resposta.		

A doença residual mínima (MRD) foi avaliada através de citometria de fluxo em 93 dos 158 doentes que atingiram CR, CRi, ou PR com doença remanescente limitada pelo tratamento com venetoclax. A negatividade de MRD foi definida como um resultado inferior a 0,0001 (<1 célula de LLC por 10^4 leucócitos na amostra). Vinte e sete por cento (42/158) dos doentes foram MRD-negativos no sangue periférico, incluindo 16 doentes que também foram MRD-negativos na medula óssea.

Venetoclax em monoterapia no tratamento de doentes com LLC que não responderam à terapêutica com um inibidor da via do recetor das células B – estudo M14-032

A eficácia e segurança de venetoclax em doentes com LLC que foram tratados anteriormente e não responderam à terapêutica com ibrutinib ou idelalisib foram avaliadas num estudo (M14-032) de fase 2 aberto, multicêntrico, não aleatorizado. Os doentes receberam venetoclax através de um regime de titulação da dose recomendado. Os doentes continuaram a receber venetoclax 400 mg uma vez por dia até se observar progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

No momento de fecho dos dados (26 de julho de 2017), 127 doentes foram incluídos e tratados com venetoclax. Destes, 91 doentes tinham recebido terapêutica anterior com ibrutinib (Braço A) e 36 tinham recebido terapêutica anterior com idelalisib (Braço B). A idade mediana foi de 66 anos (intervalo: 28 a 85 anos), 70% eram homens, e 92% eram caucasianos. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 8,3 anos (intervalo: 0,3 a 18,5 anos; N=96). As alterações cromossômicas foram deleção 11q (34%, 43/127), deleção 17p (40%, 50/126), mutação *TP53* (38%, 26/68) e *IgVH* não mutado (78%, 72/92). Na avaliação inicial, 41% dos doentes apresentavam um ou mais gânglios ≥ 5 cm e 31% apresentavam $ALC \geq 25 \times 10^9/l$. O número mediano de tratamentos oncológicos prévios foi de 4 (intervalo: 1 a 15) em doentes tratados com ibrutinib e 3 (intervalo: 1 a 11) em doentes tratados com idelalisib. Globalmente, 65% dos doentes receberam anteriormente análogos de nucleósido, 86% rituximab, 39% outros anticorpos monoclonais, e 72% agente alquilante (incluindo 41% com bendamustina). Aquando da avaliação, a duração mediana de tratamento com venetoclax foi de 14,3 meses (intervalo: 0,1 a 31,4 meses).

O objetivo primário de eficácia foi a taxa de resposta global (ORR), de acordo com as normas orientadoras IWCLL atualizadas pelo NCI-WG. As avaliações de resposta foram realizadas às 8 semanas, 24 semanas e, posteriormente, a cada 12 semanas.

Tabela 13: Resultados de eficácia avaliados pelo investigador em doentes que não responderam à terapêutica com um inibidor da via do recetor das células B (estudo M14-032)

Objetivo	Braço A (falências de ibrutinib) (N = 91)	Braço B (falências de idelalisib) (N = 36)	Total (N = 127)
ORR, % (IC 95%)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (IC 95%) Estimativa a 12 meses	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
Estimativa a 24 meses	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
PFS, meses, mediana (IC 95%)	25 (19,2; NR)	NR (16,4; NR)	25 (19,6; NR)
OS, % (IC 95%) Estimativa a 12 meses	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, meses, mediana (intervalo)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Presença de deleção 17p e/ou mutação <i>TP53</i>			
ORR, % (IC 95%)			
Sim	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Não	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; CRi = resposta completa com recuperação incompleta da medula; nPR = PR ganglionar; NR = não atingido; ORR = taxa de resposta global; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; PR = resposta parcial; TTR = tempo até à primeira resposta.			

Os dados de eficácia foram também avaliados por uma IRC (comissão de revisão independente) e demonstraram uma ORR combinada de 70% (Braço A: 70%; Braço B: 69%). Um doente (com falência a ibrutinib) alcançou CRi. A ORR em doentes com deleção 17p e/ou mutação *TP53* foi de 72% (33/46) (IC 95%: 56,5; 84,0) no Braço A e de 67% (8/12) (IC 95%: 34,9; 90,1) no Braço B. Nos

doentes sem deleção 17p e/ou mutação *TP53*, a ORR foi de 69% (31/45) (IC 95%: 53,4; 81,8) no Braço A e de 71% (17/24) (IC 95%: 48,9; 87,4) no Braço B.

As OS e DOR medianas não foram atingidas com um tempo de seguimento mediano de aproximadamente 14,3 meses para o Braço A e 14,7 meses para o Braço B.

Vinte e cinco por cento (32/127) dos doentes foram MRD-negativos no sangue periférico, incluindo 8 doentes que também foram MRD-negativos na medula óssea.

Leucemia Mieloide Aguda

Venetoclax foi estudado em doentes adultos que tinham ≥ 75 anos de idade, ou que tinham comorbilidades que impediam o uso de quimioterapia de indução intensiva, com base em pelo menos um dos seguintes critérios: índice de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 2-3 na avaliação inicial, comorbilidade cardíaca ou pulmonar grave, compromisso hepático moderado, depuração da creatinina (CrCl) < 45 ml/min ou outra comorbilidade.

Venetoclax em combinação com azacitidina no tratamento de doentes com LMA recentemente diagnosticada - estudo M15-656 (VIALE-A)

O VIALE-A foi um estudo de fase 3 aleatorizado (2:1), em dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou a eficácia e segurança de venetoclax em combinação com azacitidina em doentes com LMA recentemente diagnosticada, que não eram elegíveis para quimioterapia intensiva.

Os doentes do VIALE-A completaram o esquema de titulação diária de 3 dias até uma dose final de 400 mg uma vez por dia durante o primeiro ciclo de 28 dias de tratamento (ver secção 4.2) e depois receberam venetoclax 400 mg por via oral uma vez por dia nos ciclos subsequentes. Azacitidina a 75 mg/m² foi administrada por via intravenosa ou subcutânea nos Dias 1-7 de cada ciclo de 28 dias, com início no Dia 1 do Ciclo 1. Durante a titulação, os doentes receberam profilaxia de SLT e foram hospitalizados para monitorização. Após o tratamento do Ciclo 1, se a avaliação da medula óssea confirmasse uma remissão, definida como menos de 5% de blastos da leucemia, e perante uma citopenia de grau 4, o venetoclax ou o placebo foram interrompidos até 14 dias ou até ANC ≥ 500 /microlitro e contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^3$ /microlitro. Em doentes com doença resistente no final do Ciclo 1, foi realizada uma avaliação da medula óssea após o Ciclo 2 ou 3 e conforme clinicamente indicado. A azacitidina foi retomada no mesmo dia que o venetoclax ou o placebo após a interrupção (ver secção 4.2). A redução da dose de azacitidina foi implementada no ensaio clínico para o controlo da toxicidade hematológica (ver Resumo das Características do Medicamento da azacitidina). Os doentes continuaram a receber ciclos de tratamento até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 431 doentes foram aleatorizados: 286 para o braço venetoclax + azacitidina e 145 para o braço placebo + azacitidina. As características demográficas e da doença na avaliação inicial eram semelhantes entre os braços venetoclax + azacitidina e placebo + azacitidina. Globalmente, a idade mediana foi de 76 anos (intervalo: 49 a 91 anos), 76% eram caucasianos, 60% eram homens e o índice de desempenho do ECOG na avaliação inicial era de 0 ou 1 para 55% dos doentes, 2 para 40% dos doentes e 3 para 5% dos doentes. Havia 75% dos doentes com LMA *de novo* e 25% com LMA secundária. Na avaliação inicial, 29% dos doentes tinha uma contagem de blastos na medula óssea $< 30\%$, 22% dos doentes tinha uma contagem de blastos na medula óssea $\geq 30\%$ a $< 50\%$ e 49% tinha $\geq 50\%$. O risco citogenético intermédio ou alto encontrava-se presente em 63% e 37% dos doentes, respetivamente. Foram identificadas as seguintes mutações: mutações *TP53* em 21% (52/249), mutação *IDH1* e/ou *IDH2* em 24% (89/372), 9% (34/372) com *IDH1*, 16% (58/372) com *IDH2*, 16% (51/314) com *FLT3* e 18% (44/249) com *NPM1*.

Os objetivos primários de eficácia do estudo foram a sobrevivência global (OS), medida desde a data da aleatorização até à morte por qualquer causa, e a taxa de CR composta (resposta completa +

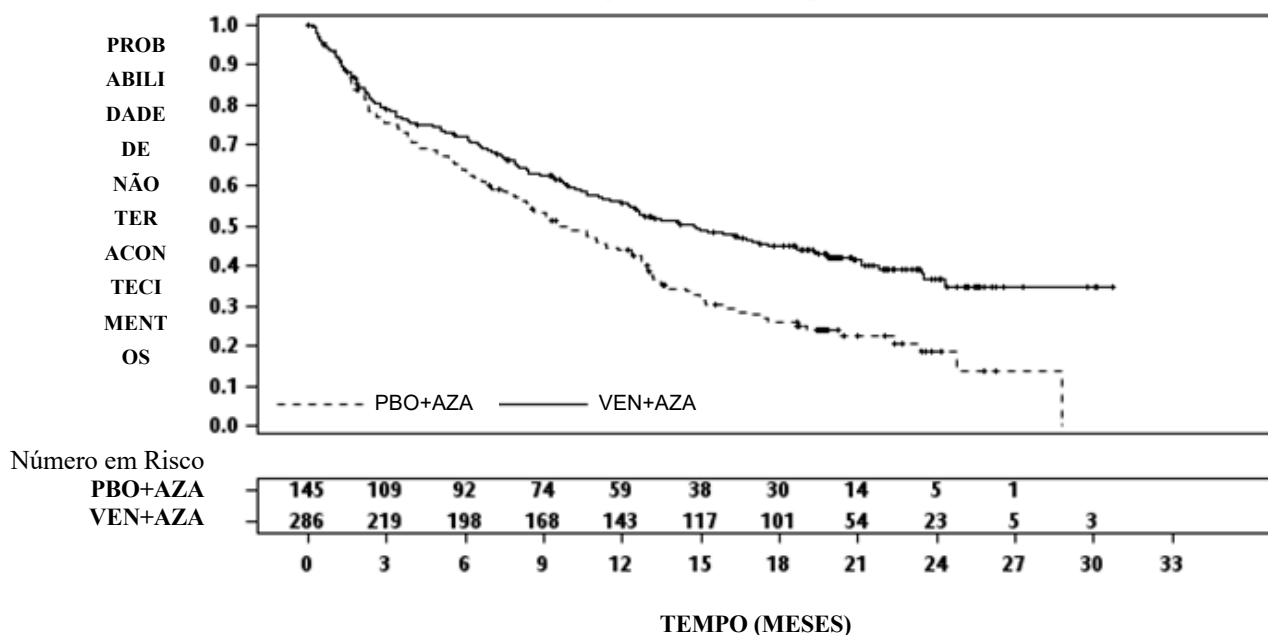
resposta completa com recuperação incompleta do hemograma [CR+CRi]). O tempo mediano de seguimento global aquando da análise foi de 20,5 meses (intervalo: <0,1 a 30,7 meses).

Venetoclax + azacitidina demonstrou uma redução de 34% no risco de morte em comparação com placebo + azacitidina ($p < 0,001$). Os resultados são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14: Resultados de eficácia no VIALE-A

Objetivo	Venetoclax + azacitidina	Placebo + azacitidina
Sobrevivência global ^a	(N=286)	(N=145)
Número de acontecimentos n (%)	161 (56)	109 (75)
Sobrevivência mediana, meses (IC 95%)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Razão de risco (HR) ^b (IC 95%)	0,66 (0,52; 0,85)	
valor-p ^b	<0,001	
Taxa de CR+CRi ^c	(N=147)	(N=79)
n (%) (IC 95%)	96 (65) (57; 73)	20 (25) (16; 36)
valor-p ^d	<0,001	
<p>IC = intervalo de confiança; CR = (resposta completa) foi definida como contagem absoluta de neutrófilos >1.000/microlitro, plaquetas >100.000/microlitro, independência de transfusões de glóbulos vermelhos e medula óssea com <5% de blastos. Ausência de blastos circulantes e blastos com bastonetes de Auer; ausência de doença extramedular; CRi = resposta completa com recuperação incompleta do hemograma.</p> <p>^aEstimativa de Kaplan-Meier aquando da segunda análise interina (data de fecho dos dados a 4 de janeiro de 2020).</p> <p>^bA estimativa de razão de risco (HR) (venetoclax + azacitidina vs. placebo + azacitidina) baseia-se no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por citogenética (risco intermédio, risco alto) e idade (18 a <75, ≥75) conforme determinado na aleatorização; valor-p baseado no teste log-rank estratificado pelos mesmos fatores.</p> <p>^cA taxa de CR+CRi advém de uma análise interina planeada dos primeiros 226 doentes aleatorizados com 6 meses de tempo de seguimento aquando da primeira análise interina (data de fecho dos dados a 1 de outubro de 2018).</p> <p>^dO valor-p advém do teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por idade (18 a <75, ≥75) e risco citogenético (risco intermédio, risco alto) conforme determinado na aleatorização.</p>		

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global no VIALE-A



Os principais objetivos secundários de eficácia são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Objetivos de eficácia adicionais no VIALE-A

Objetivo	Venetoclax + azacitidina N=286	Placebo + azacitidina N=145
Taxa de CR n (%) (IC 95%) valor-p ^a	105 (37) (31; 43)	26 (18) (12; 25)
DOR mediana ^b , meses (IC 95%)	17,5 (15,3; -)	13,3 (8,5; 17,6)
Taxa de CR+CRi n (%) (IC 95%) DOR mediana ^b , meses (IC 95%)	190 (66) (61; 72) 17,5 (13,6; -)	41 (28) (21; 36) 13,4 (5,8; 15,5)
Taxa de CR+CRi ao início do Ciclo 2, n (%) (IC 95%) valor-p ^a	124 (43) (38; 49)	11 (8) (4; 13)
Taxa de independência transfusional, plaquetas n (%) (IC 95%) valor-p ^a	196 (69) (63; 74)	72 (50) (41; 58)
Taxa de independência transfusional, glóbulos vermelhos n (%) (IC 95%) valor-p ^a	171 (60) (54; 66)	51 (35) (27; 44)

Taxa de MRD com CR+CRi ^d		
n (%)	67 (23)	11 (8)
(IC 95%)	(19; 29)	(4; 13)
valor-p ^a	<0,001	
Sobrevivência livre de acontecimentos		
Número de acontecimentos, n (%)	191 (67)	122 (84)
EFS mediana ^e , meses (IC 95%)	9,8 (8,4; 11,8)	7,0 (5,6; 9,5)
Razão de risco (HR) (IC 95%) ^c	0,63 (0,50; 0,80)	
valor-p ^c	<0,001	
<p>IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; CRi = resposta completa com recuperação incompleta do hemograma; DOR = duração da resposta; EFS = sobrevivência livre de acontecimentos; MRD = doença residual mínima/mensurável; n = número de respostas ou número de acontecimentos; - = não atingido.</p> <p>A CR (resposta completa) foi definida como contagem absoluta de neutrófilos >1.000/microlitro, plaquetas >100.000/microlitro, independência de transfusões de glóbulos vermelhos e medula óssea com <5% de blastos. Ausência de blastos circulantes e blastos com bastonetes de Auer; ausência de doença extramedular.</p> <p>A independência transfusional foi 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 de recidiva ou progressão da doença ou antes do início da terapia pós-tratamento, o que ocorrer primeiro.</p> <p>^aO valor-p advém do teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por idade (18 a <75, ≥75) e risco citogenético (risco intermédio, risco alto) conforme determinado na aleatorização.</p> <p>^bA DOR (duração da resposta) foi definida como o tempo desde a primeira resposta de CR para DOR com CR, desde a primeira resposta de CR ou CRi para DOR com CR+CRi, até à primeira data de recidiva morfológica confirmada, doença progressiva confirmada ou morte devido à progressão da doença, o que tiver ocorrido primeiro. A DOR mediana advém da estimativa de Kaplan-Meier.</p> <p>^cA estimativa de razão de risco (venetoclax + azacitidina vs. placebo + azacitidina) baseia-se no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por idade (18 a <75, ≥75) e citogenética (risco intermédio, risco alto) conforme determinado na aleatorização; valor-p baseado no teste log-rank estratificado pelos mesmos fatores.</p> <p>^dA taxa de resposta de MRD com CR+CRi é definida como a % de doentes que atingem uma CR ou CRi e demonstraram uma resposta de MRD de <10⁻³ de blastos na medula óssea, conforme determinada por um ensaio de citometria de fluxo multicolor central padronizado.</p> <p>^eEstimativa de Kaplan-Meier.</p>		

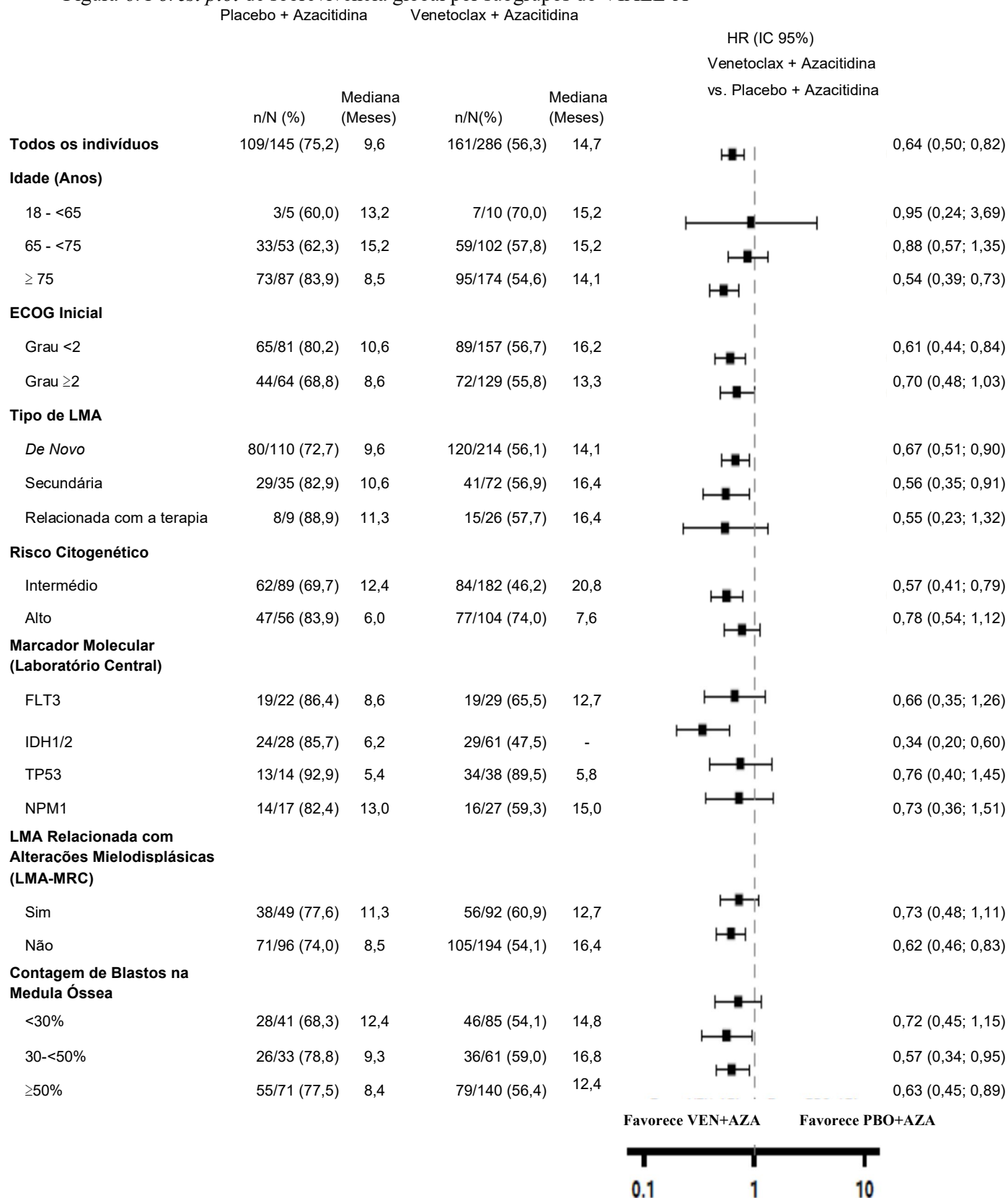
Dos doentes com a mutação *FLT3*, as taxas de CR+CRi foram de 72% (21/29; [IC 95%: 53, 87]) e 36% (8/22; [IC 95%: 17, 59]) nos braços venetoclax + azacitidina e placebo + azacitidina, respetivamente (p=0,021).

Dos doentes com mutações *IDH1/IDH2*, as taxas de CR+CRi foram de 75% (46/61; [IC 95%: 63, 86]) e 11% (3/28; [IC 95%: 2, 28]) nos braços venetoclax + azacitidina e placebo + azacitidina, respetivamente (p<0,001).

Dos doentes que eram dependentes de transfusões de glóbulos vermelhos na avaliação inicial e tratados com venetoclax + azacitidina, 49% (71/144) tornaram-se independentes de transfusões. Dos doentes que eram dependentes de transfusões de plaquetas na avaliação inicial e tratados com venetoclax + azacitidina, 50% (34/68) tornaram-se independentes de transfusões.

O tempo mediano até à primeira resposta de CR ou CRi foi de 1,3 meses (intervalo: 0,6 a 9,9 meses) com o tratamento venetoclax + azacitidina. O tempo mediano até à melhor resposta de CR ou CRi foi de 2,3 meses (intervalo: 0,6 a 24,5 meses).

Figura 6: *Forest plot* de sobrevivência global por subgrupos do VIALE-A



- = Não atingido.

Para o objetivo secundário pré-especificado de OS no subgrupo da mutação *IDH1/2*, $p < 0,0001$ (teste log-rank não-estratificado).

Razão de risco (HR) não-estratificada é apresentada no eixo-X numa escala logarítmica.

Venetoclax em combinação com azacitidina ou decitabina no tratamento de doentes com LMA recentemente diagnosticada - M14-358

O estudo M14-358 foi um ensaio clínico de fase 1/2 não aleatorizado, de venetoclax em combinação com azacitidina (n=84) ou decitabina (n=31) em doentes com LMA recentemente diagnosticada, que não eram elegíveis para quimioterapia intensiva. Os doentes receberam venetoclax iniciado por uma titulação diária até uma dose final de 400 mg uma vez por dia. A administração de azacitidina no M14-358 foi semelhante à do estudo aleatorizado VIALE-A. A decitabina a 20 mg/m² foi administrada por via intravenosa nos Dias 1-5 de cada ciclo de 28 dias com início no Dia 1 do Ciclo 1.

O tempo mediano de seguimento foi de 40,4 meses (intervalo: 0,7 a 42,7 meses) para venetoclax + decitabina.

A idade mediana dos doentes tratados com venetoclax + decitabina foi de 72 anos (intervalo: 65-86 anos), 87% eram caucasianos, 48% eram homens e 87% tinham uma pontuação ECOG de 0 ou 1. A taxa de CR+CRi foi de 74% (IC 95%: 55, 88) em combinação com decitabina.

Doentes idosos

Dos 194 doentes com LLC previamente tratados que receberam venetoclax em combinação com rituximab, 50% tinham 65 ou mais anos de idade.

Dos 107 doentes que foram avaliados para eficácia no estudo M13-982, 57% tinham 65 ou mais anos de idade.

Dos 127 doentes que foram avaliados para eficácia no estudo M14-032, 58% tinham 65 ou mais anos de idade.

Dos 352 doentes avaliados para segurança nos 3 ensaios clínicos abertos em monoterapia, 57% tinham 65 ou mais anos de idade.

Dos 283 doentes com LMA recentemente diagnosticada tratados no ensaio clínico VIALE-A (braço venetoclax + azacitidina), 96% tinham ≥ 65 anos de idade e 60% tinham ≥ 75 anos de idade.

Dos 31 doentes tratados com venetoclax em combinação com decitabina no ensaio clínico M14-358, 100% tinham ≥ 65 anos de idade e 26% tinham ≥ 75 anos de idade.

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre os doentes mais velhos e mais jovens nos estudos de combinação e nos estudos em monoterapia.

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Venclxyto em todos os subgrupos da população pediátrica com LLC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Venclxyto em um ou mais subgrupos da população pediátrica com LMA (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após múltiplas administrações orais, a concentração plasmática máxima de venetoclax foi atingida 5-8 horas após a toma. A AUC de venetoclax em estado estacionário aumentou proporcionalmente ao longo do intervalo de dose de 150-800 mg. Com uma refeição com baixo teor de gordura, a C_{max} média de venetoclax em estado estacionário (\pm desvio padrão) foi de $2,1 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ e a AUC_{24} foi de $32,8 \pm 16,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ na dose de 400 mg uma vez por dia.

Efeito dos alimentos

A administração com uma refeição com baixo teor de gordura aumentou a exposição a venetoclax em aproximadamente 3,4 vezes e a administração com uma refeição com elevado teor de gordura aumentou a exposição a venetoclax em 5,1- a 5,3-vezes, em comparação com condições em jejum. Recomenda-se que venetoclax seja administrado com uma refeição (ver secção 4.2).

Distribuição

Venetoclax liga-se fortemente às proteínas plasmáticas humanas, com uma fração livre no plasma $<0,01$ numa gama de concentração de 1-30 micromolar ($0,87\text{-}26 \mu\text{g/ml}$). A razão média sangue/plasma foi de 0,57. A estimativa populacional para o volume de distribuição aparente ($V_{d,s}/F$) de venetoclax variou entre 256-321 l nos doentes.

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que venetoclax é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 CYP3A4. O M27 foi identificado como um metabolito principal no plasma, com uma atividade inibitória contra BCL-2 que é pelo menos 58-vezes inferior à de venetoclax *in vitro*.

Estudos de interação in vitro

Coadministração com substratos de CYP e UGT

Estudos *in vitro* indicaram que venetoclax não é um inibidor ou indutor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes. Venetoclax é um inibidor fraco de CYP2C8, CYP2C9 e UGT1A1 *in vitro*, mas não se prevê que cause inibição clinicamente relevante. Venetoclax não é um inibidor de UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7.

Coadministração com substratos/inibidores de proteínas de transporte

Venetoclax é um substrato de gp-P e BCRP, bem como um inibidor de gp-P e BCRP e um inibidor fraco de OATP1B1 *in vitro* (ver secção 4.5). Não é expectável que venetoclax iniba OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

A estimativa populacional para a semivida de eliminação em fase terminal de venetoclax foi de aproximadamente 26 horas. Venetoclax apresenta uma acumulação mínima, com uma razão de acumulação de 1,30-1,44. Após uma administração oral única de 200 mg de [^{14}C]-venetoclax radiomarcado em indivíduos saudáveis, $>99,9\%$ da dose foi recuperada nas fezes e $<0,1\%$ da dose foi excretada na urina durante 9 dias. Venetoclax inalterado totalizou 20,8% da dose radioativa administrada excretada nas fezes. A farmacocinética de venetoclax não se altera ao longo do tempo.

Populações especiais

Compromisso renal

Com base numa análise farmacocinética da população que incluiu 321 indivíduos com compromisso renal ligeiro ($\text{CrCl} \geq 60$ e $<90 \text{ ml/min}$), 219 indivíduos com compromisso renal moderado ($\text{CrCl} \geq 30$ e $<60 \text{ ml/min}$), 5 indivíduos com compromisso renal grave ($\text{CrCl} \geq 15$ e $<30 \text{ ml/min}$) e 224 indivíduos

com função renal normal ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min), as exposições a venetoclax em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave são semelhantes às dos indivíduos que apresentam função renal normal. A farmacocinética de venetoclax não foi estudada em indivíduos com $\text{CrCl} < 15$ ml/min ou doentes em diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Com base numa análise farmacocinética da população que incluiu 74 indivíduos com compromisso hepático ligeiro, 7 indivíduos com compromisso hepático moderado e 442 indivíduos com função hepática normal, as exposições a venetoclax são semelhantes em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado e função hepática normal. Compromisso hepático ligeiro foi definido como valores de bilirrubina total normal e aspartato aminotransferase (AST) > limite superior do normal (ULN) ou bilirrubina total >1,0 a 1,5 vezes ULN, compromisso hepático moderado como valores de bilirrubina total >1,5 a 3,0 vezes ULN, e compromisso hepático grave como valores de bilirrubina total >3,0 ULN.

Num estudo específico sobre compromisso hepático, a C_{max} e a AUC de venetoclax em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A; $n = 6$) ou moderado (Child-Pugh B; $n = 6$) foram semelhantes aos indivíduos com função hepática normal, após receberem uma dose única de 50 mg de venetoclax. Em indivíduos com compromisso hepático grave (Child-Pugh C; $n = 5$), a média da C_{max} de venetoclax foi semelhante aos indivíduos com função hepática normal, mas a AUC_{inf} de venetoclax foi, em média, 2,7 vezes superior (intervalo: sem alteração até 5 vezes superior) à AUC_{inf} de venetoclax nos indivíduos com função hepática normal (ver secção 4.2).

Efeitos da idade, sexo, peso e raça

Com base em análises farmacocinéticas da população, idade, sexo e peso não têm efeito na depuração de venetoclax. A exposição é 67% mais elevada em indivíduos asiáticos comparativamente a indivíduos não asiáticos. Esta diferença não é considerada clinicamente relevante.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As toxicidades observadas com venetoclax nos estudos em animais incluíram reduções, dependentes da dose, na quantidade de linfócitos e glóbulos vermelhos. Ambos os efeitos foram reversíveis após descontinuação da administração de venetoclax. A recuperação linfocitária ocorreu 18 semanas após o tratamento. Ambas as células T e B foram afetadas, mas as reduções mais significativas ocorreram com as células B.

Venetoclax também provocou necrose celular única em diversos tecidos, incluindo a bexiga e pâncreas exócrino, sem evidência de rutura da integridade do tecido ou disfunção orgânica; estas observações foram de magnitude mínima a ligeira.

Após aproximadamente 3 meses de administração diária em cães, venetoclax causou descoloração branca do pêlo progressiva, devido a perda do pigmento melanina no pêlo.

Carcinogenicidade/genotoxicidade

Venetoclax e o principal metabolito humano M27 não foram carcinogénicos num estudo de carcinogenicidade com uma duração de 6 meses, realizado em ratinhos transgénicos (Tg.rasH2), com doses orais até 400 mg/kg/dia de venetoclax e um nível de dose única de 250 mg/kg/dia de M27. As margens de exposição (AUC), relativamente à AUC clínica para 400 mg/dia, foram de aproximadamente 2 vezes para venetoclax e 5,8 vezes para M27.

Venetoclax não foi genotóxico no ensaio de mutagenicidade bacteriana, ensaio de aberração cromossómica *in vitro* e ensaio do micronúcleo em ratinho *in vivo*. O metabolito M27 foi negativo para genotoxicidade nos ensaios de mutagenicidade bacteriana e aberração cromossómica.

Toxicidade reprodutiva

Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce em ratinhos machos e fêmeas. Foi observada toxicidade testicular (perda de células germinais) nos estudos de toxicidade geral em cães com exposições de 0,5 a 18 vezes a exposição AUC humana numa dose de 400 mg. A reversibilidade desta observação não foi demonstrada.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratinhos, venetoclax foi associado ao aumento da perda pós-implantação e redução do peso do corpo fetal com exposições de 1,1 vezes a exposição AUC humana numa dose de 400 mg. O principal metabolito humano M27 foi associado a perda pós-implantação e a reabsorções em exposições de, aproximadamente, 9 vezes a exposição M27-AUC humana numa dose de 400 mg de venetoclax. Em coelhos, venetoclax produziu toxicidade materna, mas não toxicidade fetal, com exposições de 0,1 vezes a exposição AUC humana numa dose de 400 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Venclyxto 10 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Copovidona (K 28)
Sílica coloidal anidra (E551)
Polissorbato 80 (E433)
Fumarato sódico de estearilo
Hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341 (ii))

Revestimento por película

Óxido de ferro amarelo (E172)
Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

Venclyxto 50 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Copovidona (K 28)
Sílica coloidal anidra (E551)
Polissorbato 80 (E433)
Fumarato sódico de estearilo
Hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341 (ii))

Revestimento por película

Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)
Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Copovidona (K 28)
Sílica coloidal anidra (E551)
Polissorbato 80 (E433)
Fumarato sódico de estearilo
Hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341 (ii))

Revestimento por película

Óxido de ferro amarelo (E172)
Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Venclyxto 10 mg comprimidos revestidos por película

2 anos.

Venclyxto 50 mg comprimidos revestidos por película

2 anos.

Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Venclyxto comprimidos revestidos por película são fornecidos em blisters de folha de alumínio PVC/PE/PCTFE contendo 1, 2 ou 4 comprimidos revestidos por película.

Venclyxto 10 mg comprimidos

Os comprimidos revestidos por película são fornecidos em embalagens contendo 10 ou 14 comprimidos (em blisters de 2 comprimidos).

Venclyxto 50 mg comprimidos

Os comprimidos revestidos por película são fornecidos em embalagens contendo 5 ou 7 comprimidos (em blisters de 1 comprimido).

Venclyxto 100 mg comprimidos

Os comprimidos revestidos por película são fornecidos em embalagens contendo 7 (em blisters de 1 comprimido) ou 14 comprimidos (em blisters de 2 comprimidos); ou uma embalagem múltipla contendo 112 comprimidos (4 x 28 comprimidos (em blisters de 4 comprimidos)).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 comprimidos)
EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 comprimidos)
EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 comprimidos)
EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 comprimidos)
EU/1/16/1138/005 (100 mg 7 comprimidos)
EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 comprimidos)
EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) comprimidos)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 5 de dezembro de 2016
Data da última renovação: 6 de setembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes da utilização de Venclxyto em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) tem de se articular com a Autoridade Nacional Competente acerca do conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional destina-se a:

- Informar os hematologistas acerca do risco de SLT, do cumprimento rigoroso do esquema de titulação da dose e das medidas de minimização do risco de SLT para Venclxyto no RCM atualizado.
- Informar os hematologistas para entregarem a cada doente o cartão do doente, que inclui uma lista de sintomas de SLT que devem alertar o doente a tomar medidas em caso de ocorrência, incluindo

a procura de assistência médica imediata, bem como comportamentos que o doente deve adotar para prevenir a SLT.

O Titular da AIM irá garantir que em cada Estado-Membro no qual Venclyxto é comercializado, todos os profissionais de saúde e os doentes/cuidadores que sejam suscetíveis de vir a prescrever, dispensar ou utilizar Venclyxto têm acesso e/ou recebem o seguinte pacote educacional:

- Material educacional para o médico
- Pacote informativo para o doente

Material educacional para o médico:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Cartão do doente

• **Cartão do doente:**

- Dados de contacto do prescriptor de venetoclax e do doente
- Instruções para o doente sobre como minimizar o risco de SLT
- Lista dos sintomas de SLT que devem alertar o doente a tomar medidas em caso de ocorrência, incluindo a procura de assistência médica imediata
- Instrução de que o doente deve trazer sempre consigo o cartão do doente e de que o deve mostrar aos profissionais de saúde envolvidos no seu tratamento (isto é, profissionais de saúde em atendimento de urgência, etc.)
- Informação para os profissionais de saúde que tratem o doente de que o tratamento com venetoclax está associado a risco de SLT

O pacote informativo para o doente:

- Folheto Informativo

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (embalagem para 5 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos revestidos por película
venetoclax

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de venetoclax

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar a sua dose **de manhã** com uma refeição e água. Beber 1,5-2 litros de água por dia.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar. É importante seguir todas as instruções da secção
“Como tomar” do folheto.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1138/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (embalagem para 7 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos revestidos por película
venetoclax

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de venetoclax

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar a sua dose **de manhã** com uma refeição e água. Beber 1,5-2 litros de água por dia.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar. É importante seguir todas as instruções da secção
“Como tomar” do folheto.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1138/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos
venetoclax

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie (como logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (embalagem para 5 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Venclyxto 50 mg comprimidos revestidos por película
venetoclax

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de venetoclax

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

5 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar a sua dose **de manhã** com uma refeição e água. Beber 1,5-2 litros de água por dia.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar. É importante seguir todas as instruções da secção
“Como tomar” do folheto.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1138/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

venclxyto 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (embalagem para 7 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Venclyxto 50 mg comprimidos revestidos por película
venetoclax

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de venetoclax

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

7 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar a sua dose **de manhã** com uma refeição e água. Beber 1,5-2 litros de água por dia.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar. É importante seguir todas as instruções da secção
“Como tomar” do folheto.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1138/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

venclxyto 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Venclyxto 50 mg comprimidos
venetoclax

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie (como logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (embalagem para 7 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película
venetoclax

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de venetoclax

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

7 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar a sua dose **de manhã** com uma refeição e água. Beber 1,5-2 litros de água por dia.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar. É importante seguir todas as instruções da secção
“Como tomar” do folheto.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1138/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos
venetoclax

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie (como logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (embalagem para 7 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película
venetoclax

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de venetoclax

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar a sua dose **de manhã** com uma refeição e água. Beber 1,5-2 litros de água por dia.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar. É importante seguir todas as instruções da secção
“Como tomar” do folheto.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1138/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM Embalagem múltipla (com blue box)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película
venetoclax

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de venetoclax

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 112 (4 x 28) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar. É importante seguir todas as instruções da secção “Como tomar” do folheto.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1138/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTONAGEM Embalagem múltipla (sem blue box)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película
venetoclax

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de venetoclax

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar a sua dose, à mesma hora, todos os dias, com uma refeição e água.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar. É importante seguir todas as instruções da secção
“Como tomar” do folheto.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1138/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Venclyxto 10 mg comprimidos revestidos por película
Venclyxto 50 mg comprimidos revestidos por película
Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película
venetoclax

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Venclyxto e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Venclyxto
3. Como tomar Venclyxto
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Venclyxto
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Venclyxto e para que é utilizado

O que é Venclyxto

Venclyxto é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa venetoclax. Pertence a um grupo de medicamentos denominados “Inibidores da BCL-2”.

Para que é utilizado Venclyxto

Venclyxto é utilizado para tratar os doentes com:

- leucemia linfocítica crónica (LLC). Venclyxto pode ser-lhe dado em combinação com outros medicamentos ou isoladamente.
- leucemia mieloide aguda (LMA). Venclyxto será dado em combinação com outros medicamentos.

A LLC é um tipo de cancro que afeta os glóbulos brancos do sangue, denominados linfócitos, e os gânglios linfáticos. Na LLC, os linfócitos multiplicam-se muito rapidamente e vivem durante demasiado tempo, de modo que existe um excesso de linfócitos no sangue.

A LMA é um tipo de cancro que afeta os glóbulos brancos do sangue, denominados células mieloides. Na LMA, as células sanguíneas mieloides multiplicam-se e crescem muito rapidamente na medula óssea e no sangue, de modo que existem demasiadas células mieloides no sangue, mas glóbulos vermelhos insuficientes.

Como funciona Venclyxto

Venclyxto funciona bloqueando uma proteína do organismo denominada “BCL-2”. Esta proteína ajuda as células cancerígenas a sobreviverem. O bloqueio desta proteína ajuda a eliminar as células cancerígenas e a reduzir o seu número. Também atrasa o agravamento da doença.

2. O que precisa de saber antes de tomar Venclyxto

Não tome Venclyxto se:

- tem alergia à substância ativa venetoclax ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6).
- tem LLC e está a tomar qualquer um dos medicamentos indicados em baixo, quando inicia o seu tratamento e enquanto a sua dose está a ser gradualmente aumentada (normalmente durante 5 semanas). Isto porque quando Venclyxto é tomado com estes medicamentos podem ocorrer efeitos graves e que podem pôr a vida em risco:
 - itraconazol, cetoconazol, posaconazol, ou voriconazol para infeções fúngicas
 - claritromicina para infeções bacterianas
 - ritonavir para infeção pelo VIH.

Quando a sua dose de Venclyxto tiver sido aumentada até à dose-padrão completa, fale com o seu médico para saber se pode iniciar a toma destes medicamentos outra vez.

- está a tomar um produto à base de plantas denominado erva de São João (hipericão), utilizado para a depressão. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Venclyxto.

É importante que fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro sobre todos os medicamentos que toma, incluindo os medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, vitaminas, e suplementos à base de plantas. O seu médico pode necessitar que interrompa alguns medicamentos quando começar a tomar Venclyxto e durante os primeiros dias ou as primeiras semanas, quando a sua dose é aumentada até à dose-padrão completa.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro antes de tomar Venclyxto se:

- tem quaisquer problemas nos rins, porque pode aumentar o seu risco de ter um efeito indesejável denominado síndrome de lise tumoral
- tem problemas no fígado, porque pode aumentar o seu risco de ter efeitos indesejáveis. O seu médico poderá ter de reduzir a sua dose de Venclyxto
- pensa que pode ter uma infeção ou teve uma infeção prolongada ou repetida
- vai levar uma vacina brevemente.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Síndrome de Lise Tumoral

Algumas pessoas podem desenvolver níveis alterados de alguns sais (como potássio e ácido úrico) no sangue causados pela rápida desagregação das células cancerígenas durante o tratamento. Esta situação pode provocar alterações na função dos rins, batimento do coração alterado, ou convulsões. Esta situação denomina-se síndrome de lise tumoral (SLT). O risco de SLT existe nos primeiros dias ou nas primeiras semanas de tratamento com Venclyxto, enquanto aumenta a sua dose.

Se tem LLC

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro fará análises ao seu sangue para verificar se apresenta sinais de SLT.

Antes de iniciar o tratamento com Venclyxto, o seu médico também irá dar-lhe medicamentos para ajudar a prevenir a acumulação de ácido úrico no seu corpo.

Beber muita água, pelo menos 1,5 a 2 litros por dia, ajuda a remover do seu corpo os produtos da desagregação das células cancerígenas através da urina e pode reduzir o seu risco de desenvolver SLT (ver secção 3).

Fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro caso tenha qualquer dos sintomas de SLT indicados na secção 4.

Se está em risco de desenvolver SLT, poderá ser tratado no hospital de modo a que, se necessário, receba fluidos nas veias, faça análises ao sangue com mais frequência e seja verificado se tem efeitos indesejáveis. Isto permite avaliar se pode continuar a tomar este medicamento em segurança.

Se tem LMA

Poderá ser tratado no hospital e o seu médico ou enfermeiro irá certificar-se de que tem água/fluidos suficientes, dar-lhe medicamentos para prevenir a acumulação de ácido úrico no seu corpo e fazer análises ao sangue antes de começar a tomar Venclxyto, enquanto aumentam a sua dose e quando começar a tomar a dose completa.

Crianças e adolescentes

Venclxyto não deve ser utilizado em crianças e adolescentes, porque não foi estudado nestes grupos etários.

Outros medicamentos e Venclxyto

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois estes podem aumentar ou reduzir a quantidade de venetoclax no seu sangue:

- medicamentos para infeções fúngicas – fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, ou voriconazol
- antibióticos para tratar infeções bacterianas – ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, nafcilina, ou rifampicina
- medicamentos para evitar convulsões ou tratar a epilepsia – carbamazepina, fenitoína
- medicamentos para a infeção pelo VIH – efavirenz, etravirina, ritonavir
- medicamentos para tratar a pressão arterial elevada ou angina – diltiazem, verapamilo
- medicamentos para baixar os níveis de colesterol no sangue - colestiramina, colestipol, colesevelam
- um medicamento utilizado para tratar uma doença pulmonar chamada hipertensão arterial pulmonar - bosentano
- um medicamento para tratar o distúrbio do sono (narcolepsia) conhecido como modafinil
- um produto à base de plantas conhecido como erva de São João (hipericão)

O seu médico pode alterar a sua dose de Venclxyto.

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois Venclxyto pode afetar o seu modo de funcionamento:

- medicamentos que previnem a formação de coágulos no sangue, varfarina, dabigatrano
- um medicamento utilizado para tratar problemas do coração, conhecido como digoxina
- um medicamento para o cancro, conhecido como everolimus
- um medicamento utilizado para prevenir a rejeição de órgãos, conhecido como sirolimus
- medicamentos para baixar os níveis de colesterol no sangue, conhecidos como estatinas

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica, medicamentos e suplementos à base de plantas. Isto deve-se ao facto de Venclxyto poder afetar o modo de funcionamento de outros medicamentos. Também existem outros medicamentos que podem afetar o modo de funcionamento de Venclxyto.

Venclyxto com alimentos e bebidas

Não coma produtos à base de toranja, laranjas de Sevilha (laranjas amargas) ou carambola enquanto toma Venclyxto – não deve ingeri-los, beber o sumo ou tomar um suplemento que possam contê-los. Isto porque podem aumentar a quantidade de venetoclax no seu sangue.

Gravidez

- Não engravide enquanto está a tomar este medicamento. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.
- Venclyxto não deve ser utilizado durante a gravidez. Não existe informação sobre a segurança de venetoclax em mulheres grávidas.

Contraceção

- As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceutivo altamente eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 30 dias após o tratamento com Venclyxto, para evitarem engravidar. Se estiver a utilizar pílulas ou dispositivos contraceuticos hormonais, deve também utilizar um método contraceutivo de barreira (como preservativos), uma vez que o efeito de pílulas ou dispositivos contraceuticos hormonais pode ser afetado por Venclyxto.
- Fale imediatamente com o seu médico se engravidar enquanto toma este medicamento.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento. Não se sabe se a substância ativa de Venclyxto passa para o leite materno.

Fertilidade

Com base em observações em animais, Venclyxto pode causar infertilidade masculina (contagem de espermatozoides reduzida ou nula). Isto pode afetar a sua capacidade de ter uma criança. Fale com o seu médico sobre a conservação de esperma antes de iniciar o tratamento com Venclyxto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se cansado ou com tonturas após tomar Venclyxto, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar Venclyxto

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

Se tem LLC

Irá começar o tratamento com Venclyxto com uma dose reduzida durante 1 semana. O seu médico irá aumentar gradualmente a dose ao longo das 4 semanas seguintes, até à dose-padrão completa. Durante as primeiras 4 semanas, receberá uma nova embalagem cada semana.

- a dose inicial é de 20 mg (dois comprimidos de 10 mg) uma vez por dia durante 7 dias.
- a dose será aumentada para 50 mg (um comprimido de 50 mg) uma vez por dia durante 7 dias.
- a dose será aumentada para 100 mg (um comprimido de 100 mg) uma vez por dia durante 7 dias.
- a dose será aumentada para 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) uma vez por dia durante 7 dias.
- a dose será aumentada para 400 mg (quatro comprimidos de 100 mg) uma vez por dia durante 7 dias.
 - Quando está a fazer Venclyxto isoladamente, permanecerá com uma dose diária de 400 mg, que é a dose-padrão, pelo tempo que for necessário.
 - Quando está a fazer Venclyxto em combinação com rituximab, receberá a dose diária de 400 mg durante 24 meses.

- Quando está a fazer Venclyxto em combinação com obinutuzumab, receberá a dose diária de 400 mg durante aproximadamente 10 meses.

Poderá ser necessário ajustar a sua dose devido a efeitos indesejáveis. O seu médico irá indicar qual deverá ser a sua dose.

Se tem LMA

Irá começar o tratamento com Venclyxto numa dose mais baixa. O seu médico irá aumentar gradualmente a dose em cada dia durante os primeiros 3 dias. Após 3 dias, irá tomar a dose-padrão completa. A dose (comprimidos) é tomada uma vez por dia.

As doses estão indicadas na tabela abaixo

Dia	Dose diária de Venclyxto
1	100 mg (Um comprimido de 100 mg)
2	200 mg (Dois comprimidos de 100 mg)
3 e seguintes	400 mg (Quatro comprimidos de 100 mg)

O seu médico irá dar-lhe Venclyxto em combinação com outro medicamento (azacitidina ou decitabina).

Irá continuar a tomar Venclyxto na dose completa até a sua LMA piorar ou não poder tomar Venclyxto por estar a causar efeitos indesejáveis graves.

Como tomar Venclyxto

- Tome os comprimidos com uma refeição, aproximadamente à mesma hora, todos os dias
- Engula os comprimidos inteiros com um copo de água
- Não mastigue, esmague, ou parta os comprimidos
- Durante os primeiros dias ou as primeiras semanas de tratamento, enquanto aumenta a sua dose, deve tomar os comprimidos de manhã, para facilitar o acompanhamento das suas análises ao sangue, se necessário.

Se vomitar após tomar Venclyxto, não tome uma dose adicional nesse dia. Tome a dose seguinte à hora habitual no dia seguinte. Se tiver problemas a tomar este medicamento, fale com o seu médico.

Beber muita água

Se tem LLC

É muito importante que beba muita água ao tomar Venclyxto, nas primeiras 5 semanas de tratamento. Tal irá ajudar a remover do seu sangue os produtos da desagregação das células cancerígenas através da sua urina.

Deve começar a beber pelo menos 1,5 a 2 litros de água por dia, dois dias antes de iniciar Venclyxto. Pode também incluir bebidas não alcoólicas e descafeinadas, mas não deve incluir sumos de toranja, laranja de Sevilha, ou carambola. Deve continuar a beber pelo menos 1,5 a 2 litros de água no dia em que começa Venclyxto. Beba a mesma quantidade de água (pelo menos 1,5 a 2 litros por dia) dois dias antes e no dia em que a sua dose é aumentada.

Se o seu médico considera que está em risco de desenvolver SLT, poderá ser tratado no hospital de modo a que, se necessário, receba mais fluidos nas veias, faça análises ao sangue com mais frequência e seja verificado se tem efeitos indesejáveis. Isto permite avaliar se pode continuar a tomar este medicamento em segurança.

Se tem LMA

É muito importante que beba muita água ao tomar Venclyxto, especialmente quando inicia o tratamento e aumenta a sua dose. Beber água irá ajudar a remover do seu sangue os produtos da

desagregação das células cancerígenas através da sua urina. Se estiver no hospital e se necessário, o seu médico ou enfermeiro irá administrar-lhe fluidos nas veias, para garantir que isto acontece.

Se tomar mais Venclyxto do que deveria

Se tomar mais Venclyxto do que deveria, contacte o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro ou dirija-se ao hospital imediatamente. Leve consigo os comprimidos e este folheto informativo.

Caso se tenha esquecido de tomar Venclyxto

- Se passaram menos de 8 horas desde a hora a que habitualmente toma a sua dose, tome-a o mais breve possível.
- Se passaram mais de 8 horas desde a hora a que habitualmente toma a sua dose, não tome a dose nesse dia. Tome a próxima dose à hora habitual no dia seguinte.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Não parar de tomar Venclyxto

Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis graves com este medicamento:

Síndrome de lise tumoral (frequente - pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Pare de tomar Venclyxto e procure assistência médica imediatamente se verificar algum dos sintomas de SLT:

- febre ou calafrios
- sensação de má-disposição (náuseas ou vômitos)
- confusão
- dificuldade em respirar
- batimento do coração irregular
- urina escura ou turva
- sensação de cansaço anormal
- dores nos músculos ou desconforto nas articulações
- convulsões ou ataques convulsivos
- dor e distensão abdominal (dor de barriga)

Redução do número de glóbulos brancos (neutropenia) e infeções (muito frequentes – podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

O seu médico irá verificar o seu hemograma durante o tratamento com Venclyxto. Uma redução do número de glóbulos brancos pode aumentar o seu risco de infeção. Os sinais podem incluir febre, calafrios, sensação de fraqueza ou confusão, tosse, dor ou sensação de ardor ao urinar. Algumas infeções podem ser graves e conduzir à morte. Contacte imediatamente o seu médico se tiver sinais de infeção enquanto toma este medicamento.

Informe o seu médico se verificar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Se tem LLC

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- pneumonia
- infeção do trato respiratório superior – os sinais incluem corrimento nasal, garganta irritada ou tosse

- diarreia
- sensação de má-disposição (náuseas ou vômitos)
- prisão de ventre
- sensação de cansaço

As análises ao sangue podem também apresentar

- número mais reduzido de glóbulos vermelhos
- número mais reduzido de glóbulos brancos denominados linfócitos
- nível mais elevado de potássio
- nível mais elevado de um sal do corpo (eletrólito) denominado fosfato
- nível mais reduzido de cálcio

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infecção grave no sangue (sépsis)
- infecção do trato urinário
- número reduzido de glóbulos brancos, com febre (neutropenia febril)

As análises ao sangue podem também apresentar:

- nível mais elevado de creatinina
- nível mais elevado de ureia

Se tem LMA

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- sensação de má-disposição (náuseas ou vômitos)
- diarreia
- feridas da boca
- sensação de cansaço ou fraqueza
- infecção dos pulmões ou sangue
- apetite diminuído
- dor nas articulações
- tonturas ou desmaios
- dor de cabeça
- dificuldade em respirar
- hemorragia
- tensão arterial baixa
- infecção do trato urinário
- perda de peso
- dor na barriga (dor abdominal)

As análises ao sangue podem também apresentar

- número mais reduzido de plaquetas (trombocitopenia)
- número mais reduzido de glóbulos brancos, com febre (neutropenia febril)
- número mais reduzido de glóbulos vermelhos (anemia)
- nível mais elevado de bilirrubina total
- nível baixo de potássio no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- cálculos biliares ou infecção da vesícula biliar

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Venclyxto

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após EXP.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Venclyxto

A substância ativa é venetoclax.

- Venclyxto 10 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de venetoclax.
- Venclyxto 50 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de venetoclax.
- Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de venetoclax.

Os outros componentes são:

- No núcleo do comprimido: copovidona (K 28), polissorbato 80 (E433), sílica coloidal anidra (E551), hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341 (ii)), fumarato sódico de estearilo.

No revestimento por película:

- Venclyxto 10 mg comprimidos revestidos por película: óxido de ferro amarelo (E172), álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b).
- Venclyxto 50 mg comprimidos revestidos por película: óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172), álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b).
- Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película: óxido de ferro amarelo (E172), álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b).

Qual o aspeto de Venclyxto e conteúdo da embalagem

Venclyxto 10 mg comprimido revestido por película é amarelo claro, redondo com 6 mm de diâmetro, com V de um lado e 10 do outro.

Venclyxto 50 mg comprimido revestido por película é bege, oblongo com 14 mm de comprimento, com V de um lado e 50 do outro.

Venclyxto 100 mg comprimido revestido por película é amarelo claro, oblongo com 17,2 mm de comprimento, com V de um lado e 100 do outro.

Os comprimidos de Venclyxto são fornecidos em blisters que são colocados em embalagens do seguinte modo:

Venclyxto 10 mg comprimidos revestidos por película:

- 10 comprimidos (5 blisters, cada um com 2 comprimidos)
- 14 comprimidos (7 blisters, cada um com 2 comprimidos)

Venclyxto 50 mg comprimidos revestidos por película:

- 5 comprimidos (5 blisters, cada um com 1 comprimido)
- 7 comprimidos (7 blisters, cada um com 1 comprimido)

Venclyxto 100 mg comprimidos revestidos por película:

- 7 comprimidos (7 blisters, cada um com 1 comprimido)
- 14 comprimidos (7 blisters, cada um com 2 comprimidos)
- 112 (4 x 28) comprimidos (4 embalagens de 7 blisters, cada um com 4 comprimidos)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

Para ouvir ou solicitar uma cópia deste folheto em <Braille>, <impressão maior> ou <áudio>, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.