Contraindicações/Interações medicamentosas: *em pacientes com LLC, o uso concomitante com um inibidor forte da CYP3A é contraindicado no início do tratamento e durante a fase de escalonamento de dose. A coadministração com antifúngicos necessita de adequação da dose, com redução entre 50% (fluconazol) e 75%(cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) devido aumento da* C_{max} *e a* AUC_{∞} *de venetoclax. Não é recomendado ajuste de dose em combinação com inibidores da OATP1B1 ou P-gp*.

VENCLEXTA® (venetoclax) – MS: 1.9860.0014 **Apresentações:** Tratamento inicial: caixa com 42 comprimidos revestidos divididos em 4 embalagens semanais contendo: Semana 01(cartela amarela): 14 comprimidos com 10 mg de venetoclax. Semana 02 (cartela rosa): 7 comprimidos com 50 mg de venetoclax. Semana 03 (cartela verde): 7 comprimidos com 100 mg de venetoclax. Semana 04 (cartela roxa): 14 comprimidos com 100 mg de venetoclax. Tratamento semanal avulso de 10 mg: cartela amarela com 14 comprimidos com 10 mg de venetoclax. Tratamento semanal avulso de 50 mg: cartela rosa com 7 comprimidos com 50 mg de venetoclax. Tratamento de manutenção: embalagem com 120 comprimidos com 100 mg de venetoclax. USO ORAL. USO ADULTO. **Indicações: LLC:** VENCLEXTA® (venetoclax) é indicado para o tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em pacientes adultos **LMA:** VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com os agentes hipometilantes azacitidina ou decitabina, ou em combinação com citarabina em baixa dose, é indicado para pacientes recém-diagnosticados com leucemia mielóide aguda (LMA) e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico. **Contraindicações:** O uso concomitante de VENCLEXTA® (venetoclax) e um inibidor forte da CYP3A é contraindicado no início do tratamento e durante a fase de escalonamento de dose (veja Posologia e Modo de Usar e Interações medicamentosas). **Advertências e Precauções:** Síndrome da Lise Tumoral (SLT)**:** pacientes com função renal reduzida, esplenomegalia e carga tumoral, podem apresentar SLT quando tratados com venetoclax no início e durante a fase de escalonamento de dose. Os pacientes devem ser avaliados quando o risco de SLT e devem receber profilaxia apropriada para SLT, incluindo hidratação e uso de agentes anti-hiperuricemicos. O uso concomitante de venetoclax e um inibidor forte ou moderado da CYP3A aumentam a exposição de venetoclax e podem aumentar o risco de SLT. Neutropenia: neutropenia de grau 3 ou 4 foi verificada em pacientes, com LLC, tratados com venetoclax. Em pacientes com LMA, a neutropenia grau 3 ou 4 é comum antes do início do tratamento. A contagem de neutrófilos pode piorar na combinação de venetoclax e um agente hipometilante ou com citarabina em baixa dose, podendo acontecer nos ciclos subsequentes da terapia. Interrupções da dose ou reduções são recomendadas no caso de neutropenia grave. Devem ser consideradas medidas de suporte, incluindo antimicrobianos para qualquer sinal de infeção e o uso profilático de fatores de crescimento (por exemplo, G-CSF). **Categoria de risco: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista**. Lactação: não é conhecido se venetoclax ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Dados disponíveis em estudos com animais mostraram excreção de venetoclax/metabólitos de venetoclax no leite desses animais. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com venetoclax. Uso em crianças: a segurança e eficácia de venetoclax em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foi estabelecida. Uso em idosos: não é necessário ajuste específico de dose para os pacientes idosos (≥ 65 anos). Insuficiência renal: não foram conduzidos estudos clínicos específicos em pacientes com insuficiência renal. Não é necessário qualquer ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Embora o comprometimento renal grave (ClCr ≥15 mL/min e <30 mL/min) não tenha afetado a farmacocinética do venetoclax em 6 pacientes com LMA, a experiência clínica é limitada e a dose recomendada não foi determinada para pacientes com insuficiência renal grave ou em pacientes em diálise. Pacientes com função renal diminuída (ClCr < 80 mL/min) podem exigir a profilaxia e monitoramento mais intensos para reduzir o risco de SLT quando o tratamento for iniciado. Insuficiência hepática: Não foram conduzidos estudos clínicos específicos em pacientes com insuficiência hepática. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Recomenda-se uma redução da dose de 50% durante o tratamento em pacientes com insuficiência hepática grave. **Interações Medicamentosas:** VENCLEXTA® (venetoclax) é predominantemente metabolizado pela CYP3A4. Inibidores da CYP3A: O uso concomitante com um forte inibidor da CYP3A (, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) ou inibidores moderados da CYP3A (eritromicina, ciprofloxaxino, diltiazem, fluconazol, verapamil) deve ser realizado de acordo com critérios específicos. Retome a dose usual de venetoclax de 2 a 3 dias após a descontinuação do uso dos inibidores da CYP3A. Produtos à base de toranja (grapefruit),

laranja azeda e carambola devem ser evitados durante o tratamento com VENCLEXTA® (venetoclax), uma vez que contém inibidores da CYP3A Inibidores da OATP1B1/1B3 e P-gp: Deve ser evitado o uso concomitante de venetoclax com inibidores da P-gp no início e durante a fase de escalonamento. Indutores da CYP3A: O uso de venetoclax com fortes indutores da CYP3A (carbamazepina, fenitoína, rifampicina, Erva de São João) ou indutores moderados da CYP3A (bosentana, efavirenz, etravirina, modafinila, nafcilina) deve ser evitado. Substratos de P-gp: a coadministração de substratos P-gp (digoxina, everolimos e sirolimos) com VENCLEXTA® (venetoclax) deve ser evitada. Se um substrato de P-gp de índice terapêutico estreito deve ser usado, ele deve ser tomado pelo menos 6 horas antes VENCLEXTA® (venetoclax). **Reações Adversas: LLC: VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com rituximabe, obituzumabe ou em monoterapia.** As reações adversas reportadas como reações adversas mais comuns (todos os graus) são: neutropenia, diarreia, infecção do trato respiratório superior, SLT, anemia, neutropenia febril, náuseas, constipação, vômitos, fadiga, pneumonia, infecções do trato urinário, sepse, aumento da creatinina no sangue, linfopenia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocalcemia. **LMA: VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina:** as reações adversas muito comuns relatadas em estudo clínico de Fase 3 no braço venetoclax foram: trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, anemia, diarreia, vômitos, estomatite, fadiga, astenia, sepse, diminuição do apetite, artralgia, tontura/síncope, dispneia, hemorragia e hipotensão. Outras reações adversas relatadas no estudo clínico de foram: dor abdominal, colecistite/colelitíase, pneumonia, infecção do trato urinário, diminuição de peso e SLT. As reações adversas mais frequentes (≥30%) relatadas em estudo clínico de suporte foram: náusea, diarreia, trombocitopenia/redução da contagem de plaquetas, neutropenia/redução da contagem de neutrófilos, hipocalemia, neutropenia febril, vômitos, fadiga e pneumonia. **VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com decitabina:** As reações adversas mais frequentes (≥30%) relatadas em estudo clínico de suporte foram: trombocitopenia/redução da contagem de plaquetas, neutropenia febril, náusea, fadiga, pneumonia, diarreia, hipocalemia, hipotensão, diminuição do apetite, tontura, vômitos, neutropenia/redução da contagem de neutrófilos e cefaleia. **VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com baixa dose de citarabina:** as reações adversas muito comuns relatadas em estudo clínico de Fase 3 no braço venetoclax foram: trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, anemia, náusea, diarreia, vômitos, dor abdominal, pneumonia, aumento de bilirrubina no sangue, hipocalemia, cefaleia, tontura/síncope, hemorragia. Outras reações adversas relatadas no estudo foram: estomatite, colecistite/colelitíase, sepse, infecção do trato urinário, peso diminuído, SLT, artralgia, dispneia, hipotensão. As reações adversas mais frequentes (≥30%) relatadas em estudo clínico de suporte foram: náusea, trombocitopenia/redução da contagem de plaquetas, diarreia, hipocalemia, neutropenia/redução da contagem de neutrófilos, neutropenia febril, fadiga, diminuição do apetite, anemia/hemoglobina reduzida e vômitos. No estudo randomizado de Fase 3 de venetoclax em combinação com azacitidina, a incidência de SLT foi de 1,1% ; e no estudo de venetoclax em combinação com citarabina, a incidência foi de 5,6%. Nos estudos clínicos de fase 3, neutropenia de grau ≥ 3 foi relatada em 45% dos pacientes que utilizaram venetoclax em combinação com azacitidina e 53% dos pacientes que utilizaram venetoclax em combinação com citarabina em baixa dose.

. **Posologia: LLC: Dosagem durante o primeiro mês de tratamento:** A dose inicial é de 20 mg, uma vez ao dia, por 7 dias, seguida de dose de 50 mg, uma vez ao dia, durante 7 dias, seguida de dose de 100 mg, uma vez ao dia, por 7 dias, seguida de dose de 200 mg, uma vez ao dia, por 7 dias até dose diária recomendada de manutenção de 400 mg na Semana 05. Paciente em uso de **monoterapia** deve manter a dose de 400 mg até progressão da doença ou toxicidade inaceitável seja observada. **Em combinação com rituximabe: Realizar cronograma de escalonamento de dose de VENCLEXTA® (venetoclax) como descrito no primeiro mês de tratamento e iniciar** a administração de rituximabe quando o paciente já tiver recebido a dose de 400 mg de VENCLEXTA® (venetoclax) durante 7 dias. Os pacientes devem continuar VENCLEXTA® (venetoclax) 400 mg uma vez por dia durante 24 meses a partir do ciclo 1 - dia 1 de rituximabe. Em combinação com obinutuzumabe: VENCLEXTA® (venetoclax) deve ser administrado por um total de 12 ciclos em combinação, seguido de 6 ciclos de VENCLEXTA® (venetoclax) como agente único. No Ciclo 1, dia 1, inicie a administração de 1000 mg de obinutuzumabe (dose pode ser dividida em 100 mg e 900 mg nos dias 1 e 2, respectivamente). Administre 1000 mg nos dias 8 e 15 do Ciclo 1, e no dia 1 dos 5 ciclos subsequentes (total de 6 ciclos, 28 dias cada). No Ciclo 1, dia 22, inicie a administração de acordo com o cronograma de escalonamento de dose, continuando até o dia 28 do ciclo 2. Após completar o cronograma, os

pacientes devem continuar a administração de 400 mg de VENCLEXTA® (venetoclax), uma vez ao dia, à partir do Ciclo 3, dia 1, de obinutuzumabe até o final do Ciclo 12.

LMA: A dose para o tratamento de pacientes com LMA depende do agente de combinação. Iniciar o agente hipometilante ou citarabina em baixa dose no Dia 1, ciclo 1. O esquema posológico (incluindo o escalonamento de dose) para VENCLEXTA (venetoclax) é: Dia 1: 100 mg; Dia 2: 200 mg; Dia 3: 400 mg; a partir do dia 4: 400 mg em combinação com um agente hipometilante ou 600 mg em combinação com citarabina em baixa dose.
Inicie a administração do agente hipometilante ou citarabina de baixa dose no Ciclo 1 Dia 1. A azacitidina deve ser administrada a 75 mg/m^2 por via subcutânea nos dias 1 a 7 de cada ciclo de 28 dias, começando no Ciclo 1 dia 1. A decitabina deve ser administrada a 20 mg/m^2 por via intravenosa nos dias 1 a 5 de cada ciclo de 28 dias, começando no Ciclo 1 dia 1.
A citarabina deve ser administrada na dose de 20 mg/m^2 por via subcutânea uma vez ao dia nos dias 1 a 10 de cada ciclo de 28 dias, começando no Ciclo 1 dia 1. Interrompa a administração de VENCLEXTA® (venetoclax) conforme necessário para o manejo de toxicidades hematológicas e recuperação do hemograma (vide item **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Alteração da dose baseada na toxicidade**"). Consulte as informações de prescrição de azacitidina ou decitabina ou de citarabina de baixa dose para obter informações adicionais. VENCLEXTA® (venetoclax), em combinação com um agente hipometilante ou citarabina em baixa dose, deve ser continuado até que a progressão da doença ou toxicidade inaceitável seja observada.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Importado por: AbbVie Farmacêutica Ltda - Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP - CNPJ: 15.800.545/0001-50. AbbVie Line: 0800 022 2843. BU17.