

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de venetoclax.

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de venetoclax.

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimido de color amarillo pálido, redondo, biconvexo, de 6 mm de diámetro, marcado con una V en una cara y 10 en la otra.

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimido de color beige, oblongo, biconvexo, de 14 mm de largo y 8 mm de ancho, marcado con una V en una cara y 50 en la otra.

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimido de color amarillo pálido, oblongo, biconvexo, de 17,2 mm de largo y 9,5 mm de ancho, marcado con una V en una cara y 100 en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Venclyxto, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en presencia de delección 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

Venclyxto, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de la LLC en ausencia de delección 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con venetoclax lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Posología

La dosis de inicio es de 20 mg de venetoclax una vez al día durante 7 días. La dosis se debe aumentar de forma gradual durante un período de 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 400 mg, tal y como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Calendario de aumento de dosis

Semana	Dosis diaria de Venclyxto
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 y posteriores	400 mg

El calendario de ajuste de la dosis de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la masa tumoral (citorreducción) y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo tolere.

Prevención del síndrome de lisis tumoral

Venclyxto puede causar una rápida reducción tumoral y, por tanto, conlleva un riesgo de SLT en la fase inicial de ajuste de la dosis de 5 semanas. Pueden darse desequilibrios electrolíticos indicativos de SLT que requieren un tratamiento rápido entre las 6 y las 8 horas posteriores a la primera dosis de venetoclax y en cada aumento de la dosis.

El riesgo de SLT es un riesgo constante que depende de múltiples factores, incluyendo comorbilidades. Los pacientes con una gran masa tumoral (p. ej., algún ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un recuento absoluto de linfocitos alto [RAL $\geq 25 \times 10^9/l$]) tienen un mayor riesgo de SLT cuando se inicia el tratamiento con venetoclax. La insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina [ACr] < 80 ml/min) incrementa aún más el riesgo. A medida que disminuye la masa tumoral con el tratamiento con venetoclax, puede disminuir el riesgo (ver sección 4.4).

Antes de iniciar la administración de venetoclax, se debe evaluar la masa tumoral del paciente incluyendo una valoración radiológica (p. ej., Tomografía computerizada, TC). Se debe realizar un análisis bioquímico de la sangre (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corregir las anomalías preexistentes. Se deben seguir las medidas profilácticas que figuran a continuación. A medida que aumente el riesgo general, se deben aplicar medidas más intensivas.

Hidratación

Los pacientes deben estar suficientemente hidratados durante la fase de ajuste de la dosis para reducir el riesgo de SLT. Se les debe indicar que beban una gran cantidad de agua a diario durante los 2 días previos a la fase de ajuste de dosis y durante esta. En concreto, deben beber de 1,5 a 2,0 l de agua al día, 2 días antes y en los días de administración de la dosis al inicio, así como en cada aumento posterior de la dosis. Se deben administrar líquidos por vía intravenosa según esté indicado, en función del riesgo general de SLT o a los pacientes que no pueden mantener un nivel adecuado de hidratación por vía oral.

Agentes antihiperuricémicos

Se deben administrar agentes antihiperuricémicos, entre 2 y 3 días antes de iniciar el tratamiento con venetoclax, a los pacientes que presenten una concentración alta de ácido úrico o a aquellos que presenten un riesgo de SLT para que puedan continuar durante toda la fase de ajuste de la dosis.

Análisis clínicos

Antes de la dosis: se deben examinar los análisis bioquímicos de la sangre de todos los pacientes antes de la dosis inicial para evaluar el funcionamiento renal y corregir las anomalías preexistentes. Se debe volver a realizar otro análisis antes de cada aumento de la dosis siguiente durante la fase de ajuste de dosis.

Después de la dosis: en el caso de los pacientes que presenten un riesgo de SLT, se debe realizar un análisis bioquímico de la sangre entre las 6 y 8 horas después de la primera dosis de venetoclax y a las 24 horas. Los desequilibrios electrolíticos se deben corregir de inmediato. La siguiente dosis de venetoclax no se debe administrar hasta que se hayan valorado los resultados del análisis bioquímico de la sangre al cabo de 24 horas. Se debe realizar el mismo examen del análisis bioquímico de la sangre con el inicio de la dosis de 50 mg y en siguientes incrementos de dosis, en el caso de pacientes que continúan en riesgo de SLT.

Hospitalización

Según el criterio del médico, es posible que algunos pacientes, especialmente los que presenten un mayor riesgo de SLT, tengan que ser hospitalizados el día de la primera dosis de venetoclax para realizar una profilaxis y un seguimiento más intensivos durante las primeras 24 horas (ver sección 4.8). Se debe tener en cuenta la opción de la hospitalización en los aumentos de la dosis posteriores, en función de la reevaluación del riesgo.

Modificaciones de la dosis en caso de síndrome de lisis tumoral

Si un paciente presenta alteraciones en el análisis bioquímico de la sangre que sean indicativas de SLT, se debe suspender la dosis de venetoclax del día siguiente. Si se resuelve en un plazo de 24 a 48 horas desde la última dosis, el tratamiento con venetoclax se puede reanudar a la misma dosis. En casos de SLT clínico o alteraciones en los análisis bioquímicos de la sangre que tardan más de 48 horas en resolverse, el tratamiento se debe reanudar a una dosis menor (ver Tabla 2). Al reanudar el tratamiento después de la suspensión a causa de un SLT, se deben seguir las instrucciones para la prevención del síndrome de lisis tumoral (ver arriba “Prevención del síndrome de lisis tumoral”).

Modificaciones de la dosis en caso de otros efectos tóxicos

Se debe suspender el tratamiento con Venclyxto en caso de efectos tóxicos no hematológicos de grado 3 o 4, neutropenia de grado 3 o 4 con infección o fiebre, o efectos tóxicos hematológicos de grado 4, excepto linfocitopenia. Una vez que el efecto tóxico se haya resuelto hasta el grado 1 o hasta el valor inicial (recuperación), se puede reiniciar el tratamiento con venetoclax a la misma dosis. Si el efecto tóxico vuelve a aparecer, y en caso de cualquier aparición posterior, se deben seguir las guías de reducción de la dosis de la Tabla 2 cuando se reanude el tratamiento con Venclyxto tras la resolución. Se puede hacer una reducción mayor de la dosis, a criterio del médico. Se debe estudiar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con venetoclax en pacientes que necesiten reducciones de la dosis a menos de 100 mg durante más de 2 semanas.

Tabla 2: Modificación de la dosis en caso de SLT y otras toxicidades

Dosis en el momento de la interrupción (mg)	Reinicio de la dosis (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Se debe continuar con la dosis modificada durante 1 semana antes de aumentarla.	

En los pacientes con una suspensión de la administración de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas de ajuste de la dosis o de más de 2 semanas durante la administración de la dosis diaria de 400 mg, se debe volver a evaluar el riesgo de SLT para determinar si es necesario reiniciar a una dosis menor (p. ej., todos o algunos de los niveles de ajuste de la dosis; ver la Tabla 2).

Modificaciones de la dosis para el uso con inhibidores del CYP3A

El uso concomitante de Venclxyto con inhibidores moderados o potentes del CYP3A incrementa la exposición a venetoclax y podría aumentar el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis y por otros efectos tóxicos (ver sección 4.5).

Fase de inicio y ajuste de la dosis

El uso concomitante de Venclxyto con inhibidores potentes del CYP3A al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis está contraindicado (ver secciones 4.3, 4.4, y 4.5).

Se debe evitar el uso concomitante de Venclxyto con inhibidores moderados del CYP3A al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis. Se deben considerar tratamientos alternativos. Si es necesario utilizar un inhibidor moderado del CYP3A, se deben reducir las dosis de inicio y de la fase de ajuste de venetoclax como mínimo en un 50%. Se debe monitorizar más estrechamente a los pacientes para detectar signos de efectos tóxicos (ver secciones 4.4 y 4.5).

Tras completar la fase de ajuste de la dosis

En los pacientes que estén recibiendo una dosis diaria constante de venetoclax, esta se debe reducir en un 50% durante el uso concomitante con inhibidores moderados del CYP3A y en un 75%, durante el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A. Se debe monitorizar más estrechamente a los pacientes para detectar signos de efectos tóxicos y se puede necesitar un nuevo ajuste de la dosis. La dosis de venetoclax utilizada antes de iniciar la administración de un inhibidor del CYP3A se debe reanudar de 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor (ver secciones 4.4 y 4.5).

Dosis omitidas

Si un paciente olvida tomar una dosis de venetoclax en las 8 horas posteriores a la hora habitual de la toma, debe tomar la dosis olvidada ese mismo día lo antes posible. Si un paciente olvida tomar una dosis pero han transcurrido más de 8 horas con respecto a la hora habitual de la toma, no debe tomar la dosis olvidada, sino seguir con la pauta posológica habitual al día siguiente.

Si un paciente vomita después de la administración de la dosis, no debe tomar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual al día siguiente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años) (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ACr ≥ 30 ml/min y < 90 ml/min) (ver sección 5.2). Es posible que los pacientes con insuficiencia renal (ACr < 80 ml/min) necesiten profilaxis y seguimiento más intensivos, a fin de reducir el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis (ver arriba “Prevención del síndrome de lisis tumoral”). No se ha establecido la seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) o que reciben diálisis, y no se ha determinado una dosis recomendada para estos pacientes. Venclyxto se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave solo si el beneficio es mayor que el riesgo; debido al mayor riesgo de SLT, se debe controlar estrechamente a los pacientes a fin de detectar signos de efectos tóxicos (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, pero debido a que se observó una tendencia a un aumento de los acontecimientos adversos en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe controlar más estrechamente a estos pacientes para detectar signos de efectos tóxicos al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis (ver sección 4.8).

No se ha establecido la seguridad en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda administrar Venclyxto a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Venclyxto en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película de Venclyxto son para vía oral. Los pacientes deben ingerir los comprimidos enteros con agua, aproximadamente, a la misma hora cada día. Los comprimidos se deben tomar junto con una comida para evitar un riesgo de pérdida de eficacia (ver sección 5.2). Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlos.

Durante la fase de ajuste de la dosis, venetoclax se debe tomar por la mañana para facilitar la vigilancia mediante analíticas del laboratorio.

Los productos que contengan pomelo, las naranjas amargas y la carambola (fruta estrella) se deben evitar durante el tratamiento con venetoclax (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.5).

Uso concomitante con preparados que contengan hierba de San Juan (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Síndrome de lisis tumoral

Se han dado casos de síndrome de lisis tumoral, algunos de ellos mortales, en pacientes con LLC previamente tratados con una gran masa tumoral durante el tratamiento con Venclyxto.

Venclyxto puede causar una rápida reducción del tumor y, por tanto, conlleva un riesgo de SLT en la fase inicial de ajuste de la dosis de 5 semanas. Pueden darse desequilibrios electrolíticos indicativos de SLT que requieren un tratamiento rápido, entre las 6 y las 8 horas posteriores a la primera dosis de venetoclax, y en cada aumento de la dosis.

El riesgo de SLT es un riesgo constante que depende de múltiples factores, incluyendo comorbilidades. Los pacientes con una gran masa tumoral (p. ej., algún ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un RAL $\geq 25 \times 10^9/l$) tienen un mayor riesgo de SLT cuando se inicia el tratamiento con venetoclax. La insuficiencia renal (ACr < 80 ml/min) incrementa aún más el riesgo. Se debe evaluar el riesgo de cada paciente, que debe recibir la profilaxis adecuada frente al SLT, como hidratación y antihiperuricémicos. Se deben examinar los resultados del análisis bioquímico de la sangre y corregir las anomalías de inmediato. En caso necesario, se interrumpirá la administración (ver sección 4.2). A medida que aumente el riesgo general, se deben aplicar medidas más intensivas (hidratación por vía intravenosa, supervisión frecuente, hospitalización). Se deben seguir las instrucciones para la “Prevención del síndrome de lisis tumoral” (sección 4.2).

El uso concomitante de Venclyxto con inhibidores moderados o potentes del CYP3A incrementa la exposición a venetoclax y podría aumentar el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.3). Los inhibidores de la gp-P o BCRP también podrían aumentar la exposición a venetoclax (ver sección 4.5).

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia de grado 3 o 4 en pacientes tratados con venetoclax. Se deben supervisar los hemogramas completos durante todo el período de tratamiento. Se recomienda reducir la dosis o suspender la administración en pacientes con neutropenia grave (ver sección 4.2). Se debe estudiar la posibilidad de administrar tratamiento sintomático, por ejemplo antimicrobianos en presencia de signos de infección.

Inmunización

No se han estudiado la seguridad y eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con venetoclax ni después de este. No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento ni después de este, hasta la recuperación de los linfocitos B.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición a venetoclax y, por tanto, dar lugar a un riesgo de falta de eficacia. Se debe evitar el uso concomitante con un inductor potente o moderado del CYP3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben emplear un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento con venetoclax (ver sección 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Venetoclax es metabolizado principalmente por el CYP3A.

Compuestos que pueden incrementar la concentración plasmática de venetoclax

Inhibidores del CYP3A

En 11 pacientes, la administración concomitante de ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A, la gp-P y la BCRP) 400 mg una vez al día durante 7 días aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax en 2,3 veces y el AUC_{∞} en 6,4 veces. Se prevé que la administración concomitante de venetoclax con otros inhibidores potentes del CYP3A4 aumente el AUC por un promedio de 5,8 a 7,8 veces.

El uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de la CYP3A (p. ej., ketoconazol, ritonavir, claritromicina, itraconazol, voriconazol o posaconazol) al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis está contraindicada debido al mayor riesgo de SLT (ver sección 4.3).

Al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis, se debe evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores moderados de la CYP3A (p. ej., eritromicina, ciprofloxacino, diltiazem, fluconazol o verapamilo). Se deben considerar tratamientos alternativos. Si es necesario utilizar un inhibidor moderado del CYP3A, se deben reducir las dosis de inicio y de la fase de ajuste (ver sección 4.2) de venetoclax como mínimo en un 50%. Se debe supervisar más estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de SLT.

En los pacientes que hayan completado la fase de ajuste de la dosis y estén recibiendo una dosis diaria constante de venetoclax, esta se debe reducir en un 50% durante el uso concomitante con inhibidores moderados del CYP3A y en un 75% durante el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A. Se debe supervisar más estrechamente a los pacientes para detectar signos de reacciones adversas y se puede necesitar un nuevo ajuste de la dosis. La dosis de venetoclax utilizada antes de iniciar la administración de un inhibidor del CYP3A se debe reanudar de 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor (ver sección 4.2).

Los productos que contengan pomelo, las naranjas amargas y la carambola (fruta estrella) deben evitarse durante el tratamiento con venetoclax porque contienen inhibidores del CYP3A.

Inhibidores de la gp-P y BCRP

Venetoclax es un sustrato de la gp-P y la BCRP. En 11 voluntarios sanos, la administración concomitante de una sola dosis de 600 mg de rifampicina (un inhibidor de la gp-P) incrementó la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax en un 106 % y el AUC_{∞} en un 78 %. Se debe evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de la gp-P y la BCRP al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis. Si se precisa tratamiento con un inhibidor de la gp-P y la BCRP, se debe supervisar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad (ver sección 4.4).

Compuestos que pueden reducir la concentración plasmática de venetoclax

Inductores del CYP3A

En 10 voluntarios sanos, la administración concomitante de rifampicina (un inductor potente del CYP3A) 600 mg una vez al día durante 13 días redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax en un 42 % y el AUC_{∞} en un 71 %. Debe evitarse el uso concomitante de Venclxyto con inductores potentes del CYP3A (p. ej., carbamazepina, fenitoína o rifampicina) o moderados (p. ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina). Se debe estudiar la posibilidad de administrar otros tratamientos con menos inducción del CYP3A. Los preparados que contengan hierba de San Juan están contraindicados durante el tratamiento con venetoclax porque la eficacia se puede ver reducida (ver sección 4.3).

Compuestos que disminuyen la cantidad de ácido gástrico

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, los compuestos que disminuyen el ácido gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂ o antiácidos) no afectan a la biodisponibilidad de venetoclax.

Secuestradores de ácidos biliares

No se recomienda la administración concomitante de secuestradores de ácidos biliares con venetoclax ya que puede reducir la absorción de venetoclax. Si se precisa administrar un secuestrador de ácidos biliares con venetoclax, se debe seguir la Ficha técnica del secuestrador para reducir el riesgo de interacción, y se debe administrar venetoclax al menos 4-6 horas después del secuestrador.

Compuestos cuya concentración plasmática se puede ver afectada por venetoclax

Warfarina

En un estudio de interacciones farmacológicas en tres voluntarios sanos, la administración de una sola dosis de 400 mg de venetoclax con 5 mg de warfarina resultó en un incremento del 18 % al 28 % en la C_{máx} y el AUC_∞ de R-warfarina y S-warfarina. Puesto que venetoclax no se administró hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda supervisar estrechamente el índice internacional normalizado (INR) en pacientes que reciben warfarina.

Sustratos de la gp-P, la BCRP y el OATP1B1

Venetoclax es un inhibidor *in vitro* de la gp-P, la BCRP y del OATP1B1. Se debe evitar la administración concomitante de sustratos de la gp-P, la BCRP con un índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina, dabigatrán, everolimus, sirolimus) con Venclyxto.

Si es necesario utilizar un sustrato de la gp-P o la BCRP con un índice terapéutico estrecho, se debe administrar con precaución. En el caso de utilizar un sustrato de la gp-P o la BCRP administrado de forma oral susceptible de inhibición en el tracto gastrointestinal (p. ej., dabigatrán etexilato), se debe separar su administración de la de venetoclax lo máximo posible para minimizar una posible interacción.

Se recomienda monitorizar la toxicidad asociada con estatinas cuando se utilice una estatina (un sustrato de OATP1B1) de forma concomitante con venetoclax.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con Venclyxto y al menos durante los 30 días posteriores al fin del tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy eficaz mientras estén tomando venetoclax y durante los 30 días posteriores al fin del tratamiento. Actualmente se desconoce si venetoclax reduce la efectividad de los anticonceptivos hormonales; por ello, las mujeres que los utilicen deben añadir un método de barrera.

Embarazo

De acuerdo con los estudios de toxicidad embriofetal en animales (ver sección 5.3), venetoclax puede provocar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas.

No hay datos o estos son limitados de estudios controlados relativos al uso de venetoclax en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar venetoclax durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos altamente efectivos.

Lactancia

Se desconoce si venetoclax o sus metabolitos se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Venclxyto.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca del efecto de venetoclax sobre la fertilidad en seres humanos. De acuerdo a la toxicidad testicular en perros con exposiciones clínicamente relevantes, es posible que el tratamiento con Venclxyto afecte a la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Se puede considerar un asesoramiento sobre almacenamiento de esperma en algunos pacientes varones antes de iniciar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Venclxyto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Algunos pacientes que recibían Venclxyto han notificado fatiga, lo cual debe tenerse en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Venclxyto se basa en los datos agrupados de 296 pacientes tratados con venetoclax en dos estudios fase II y un estudio fase I. En total, en los estudios se incluyeron pacientes con LLC tratados previamente, incluidos 188 pacientes con delección 17p y 92 pacientes a los que no les funcionó el tratamiento con un inhibidor de receptor de linfocitos B. Los pacientes recibieron 400 mg de Venclxyto una vez al día en monoterapia, después de un esquema de ajuste de dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado en los pacientes que recibieron Venclxyto fueron: neutropenia/descenso del recuento de neutrófilos, diarrea, náuseas, anemia, infección de las vías respiratorias altas, fatiga, hiperfosfatemia, vómitos y estreñimiento.

Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron neumonía, neutropenia febril y SLT.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con Venclxyto se resumen en la Tabla 3. A continuación se enumeran las reacciones adversas, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA por frecuencia. Las categorías de frecuencia son muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes con LLC tratados con Venclyxto

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas (N = 296)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	Neumonía Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia
		Anemia
	Frecuentes	Neutropenia febril
		Linfocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperfosfatemia
	Frecuentes	Síndrome de lisis tumoral Hiperpotasemia Hiperuricemia Hipocalcemia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Vómitos Náuseas Estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la creatinina sérica

Interrupción de la administración y reducciones de la dosis por RAM

El 9,1 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Se tuvo que ajustar la dosis al 11,8 % de los pacientes debido a reacciones adversas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral es un riesgo identificado importante al iniciar Venclyxto. En los estudios iniciales de fase I para la determinación de la dosis, con una fase de ajuste de dosis más corta (de 2 a 3 semanas) y una dosis inicial mayor, la incidencia de SLT fue del 13 % (10/77; 5 SLT analíticos; 5 SLT clínicos), con 2 acontecimientos adversos mortales y 3 acontecimientos de insuficiencia renal aguda, 1 de ellos con necesidad de diálisis.

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión de la pauta posológica y la modificación de la profilaxis y las medidas de supervisión. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes con algún ganglio linfático medible ≥ 10 cm o con RAL $\geq 25 \times 10^9/l$ y algún ganglio linfático medible ≥ 5 cm fueron hospitalizados para permitir una hidratación y supervisión más intensivas, durante el primer día de la administración de 20 mg y 50 mg durante la fase de ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

En 122 pacientes con LLC que comenzaron con una dosis diaria de 20 mg y fueron aumentándola a lo largo de 5 semanas hasta una dosis diaria de 400 mg, la tasa de SLT fue del 3 %. Todos los acontecimientos fueron SLT analíticos (anomalías en los análisis clínicos que cumplieron un número ≥ 2 de los siguientes criterios dentro de un plazo de 24 horas: potasio >6 mmol/l, ácido úrico >476 μ mol/l, calcio $<1,75$ mmol/l o fósforo $>1,5$ mmol/l; o se notificaron como acontecimientos de SLT) y se produjeron en pacientes que tenían uno o más ganglios linfáticos ≥ 5 cm o RAL $\geq 25 \times 10^9/l$. No se observaron SLT con consecuencias clínicas, como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas, muerte súbita y/o convulsiones en estos pacientes. Todos los pacientes tenían un ACr ≥ 50 ml/min.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico para venetoclax. Los pacientes que sufran una sobredosis deben ser estrechamente controlados y recibir el tratamiento sintomático adecuado. Durante la fase de ajuste de la dosis, se debe interrumpir el tratamiento y supervisar detenidamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de SLT (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, confusión, disnea, convulsiones, latidos cardíacos irregulares, orina oscura o turbia, cansancio inusual, mialgia o artralgia, dolor y distensión abdominales), además de otras reacciones adversas (ver sección 4.2). Teniendo en cuenta el gran volumen de distribución de venetoclax y su alto grado de unión a proteínas, es poco probable que la diálisis resulte en una eliminación significativa de venetoclax.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, código ATC: no se ha asignado aún

Mecanismo de acción

Venetoclax es un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2 (B-cell lymphoma). Se ha demostrado que existe una sobreexpresión de BCL-2 en la LLC, donde media la supervivencia de las células tumorales y se ha asociado a la resistencia a medicamentos antineoplásicos. Venetoclax se une directamente al sitio de unión del dominio BH3 de BCL-2 y, de este modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3, como BIM, para iniciar la permeabilización de la membrana mitocondrial externa (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), la activación de las caspasas y la muerte celular programada. En estudios preclínicos, se ha mostrado que venetoclax tiene actividad citotóxica en las células tumorales con sobreexpresión de BCL-2.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

El efecto de dosis múltiples de hasta 1200 mg de Venclyxto una vez al día sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio abierto de un solo brazo en 176 pacientes. Venclyxto no tuvo efectos sobre el intervalo QTc y no hubo una relación entre la exposición a venetoclax y el cambio en el intervalo QTc.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con LLC portadores de delección 17p o mutación del gen TP53

La seguridad y eficacia de Venclyxto se evaluaron en un estudio abierto multicéntrico de un solo brazo (M13-982), en 107 pacientes con LLC y delección 17p tratados previamente. Los pacientes siguieron un esquema de ajuste de dosis de 4 a 5 semanas, comenzando con 20 mg y aumentándola a 50 mg, 100 mg, 200 mg y, finalmente, a 400 mg una vez al día. Los pacientes continuaron recibiendo Venclyxto 400 mg una vez al día hasta que se observó progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad fue de 67 años (intervalo: 37 a 85 años); el 65 % eran varones y el 97 %, de raza blanca. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 6,8 años (intervalo: de 0,1 a 32 años; N = 106). La mediana del número de tratamientos previos contra la LLC fue de 2 (intervalo: de 1 a 10 tratamientos): el 49,5 % con un análogo nucleosídico, el 38 % con rituximab y el 94 % con un agente alquilante (incluido un 33 % con bendamustina). Al inicio del estudio, el 53 % de los pacientes tenía uno o más ganglios de tamaño ≥ 5 cm y el 51 %, un RAL $\geq 25 \times 10^9/l$. El 37 % (34/91) de los pacientes eran resistentes a fludarabina, el 81 % (30/37) portaban genes *IgVH* no mutados y el 72 % (60/83) tenía mutaciones en *TP53*. La mediana de duración del tratamiento en el momento de la evaluación fue de 12,1 meses (intervalo: de 0 a 22 meses).

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por un comité de revisión independiente (CRI), mediante las directrices del Grupo de trabajo del Instituto Nacional del Cáncer estadounidense (National Cancer Institute-sponsored Working Group, NCI-WG) actualizadas por el Grupo de trabajo internacional en leucemia linfocítica crónica (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL) (2008). Los resultados de la eficacia se muestran en la Tabla 4. Se presentan datos de eficacia en 107 pacientes con fecha de corte de los datos de 30 de Abril de 2015. Se incluyeron 51 pacientes adicionales en una cohorte de expansión de seguridad. Se presenta la eficacia evaluada por los investigadores en 158 pacientes, con una fecha de corte de los datos posterior, a 10 de Junio de 2016. La mediana de tiempo de tratamiento para los 158 pacientes fue de 17 meses (rango: 0 a 34 meses).

Tabla 4: Tasa de respuesta global y duración de la respuesta (DR) en pacientes con LLC tratada previamente y con delección 17p (estudio M13-982)

Variable	Evaluación del CRI (N = 107) ^a	Evaluación de los investigadores (N = 158) ^b
Fecha de corte de datos	30 de Abril de 2015	10 de Junio de 2016
TRG, % (IC 95 %)	79 (70,5 - 86,6)	77 (69,9 - 83,5)
RC + RCi	7	18
RPg, %	3	6
RP, %	69	53
Mediana de DR, meses (IC 95%)	NA	27,5 (26,5 – NA)
SSP, % (IC 95 %) cálculo a 12 meses cálculo a 24 meses	72 (61,8 – 79,8) NP	77 (69,1 – 82,6) 52 (43 – 61)
SSP, meses, mediana (IC 95%)	NA	27,2 (21,9 – NA)
Mediana del TPR, meses (IC 95%)	0,8 (0,1 – 8,1)	1,0 (0,5 – 4,4)

^aUn paciente no presentaba la delección 17p.
^bIncluye 51 pacientes adicionales de la cohorte de expansión de seguridad
IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación medular incompleta; CRI = comité de revisión independiente; RPg = RP ganglionar; NA = no alcanzada; NP = no procede; SSP = supervivencia sin progresión; RP = remisión parcial; TPR = tiempo hasta la primera respuesta.

La enfermedad mínima residual (EMR) se evaluó mediante citometría de flujo en 93 de 158 pacientes que lograron una remisión completa (RC), una remisión completa con recuperación medular incompleta (RCi) o una remisión parcial (RP) con enfermedad residual limitada, con el tratamiento con Venclyxto. La ausencia de EMR se definió como un resultado inferior a 0,0001 (<1 célula de LLC por cada 10^4 leucocitos en la muestra). El 27 % (41/158) de los pacientes no tenían EMR en sangre periférica, incluidos 15 pacientes que tampoco presentaban EMR en la médula ósea.

Pacientes con LLC que han fallado al tratamiento con un inhibidor de receptor de linfocitos B

La eficacia y seguridad de Venclyxto en pacientes con LLC que habían recibido previamente ibrutinib o idelalisib y para los que dicho tratamiento no había funcionado, se evaluó en un estudio fase II abierto, multicéntrico y no aleatorizado (M14-032). Los pacientes recibieron venetoclax mediante un esquema de ajuste de la dosis recomendado. Los pacientes continuaron recibiendo Venclyxto 400 mg una vez al día hasta que se observó progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En la fecha de corte de los datos, se habían incluido y tratado con venetoclax 64 pacientes. De estos, 43 pacientes habían recibido tratamiento previo con ibrutinib (grupo A) y 21 con idelalisib (grupo B). De los pacientes, el 91 % (39/42) en el grupo A había recaído o fueron refractarios a ibrutinib y el 67 % (14/21) en el grupo B había recaído o era refractario a idelalisib. La mediana de edad fue de 67 años (intervalo: de 48 a 85 años), el 75 % eran varones y el 92 %, de raza blanca. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 8,7 años (intervalo: de 0,3 a 18,5 años; N = 48). Las alteraciones cromosómicas fueron delección 11q (30 %, 19/62), delección 17p (36 %, 23/61), mutaciones en *TP53* (26 %, 16/61) y genes *IgVH* no mutados (86 %, 36/42). Al inicio del estudio, el 41 % de los pacientes tenían uno o más ganglios de tamaño ≥ 5 cm y el 37,5 %, un RAL $\geq 25 \times 10^9/l$. La mediana del número de tratamientos oncológicos previos fue de 4 (intervalo: de 1 a 12) en los pacientes tratados con ibrutinib y de 3 (intervalo: de 1 a 11) en los pacientes tratados con idelalisib. En total, el 69 % de los pacientes había recibido anteriormente un análogo nucleosídico, el 88 % rituximab, el 31 % otros anticuerpos monoclonales y el 86 % un alquilante (el 42 % bendamustina). En el momento de la evaluación, la mediana de duración del tratamiento con Venclyxto era de 11,7 meses (intervalo: de 0,1 a 17,9 meses).

La variable principal de eficacia fue la TRG según las directrices del NCI-WG actualizadas por el IWCLL. Las evaluaciones de la respuesta se realizaron a las 8 semanas, a las 24 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas.

Tabla 5: Tasa de respuesta global y DR evaluadas por los investigadores en pacientes con fracaso del tratamiento con un inhibidor de receptor de linfocitos B (estudio M14-032)

	Grupo A (fracaso de ibrutinib) (N = 43)	Grupo B (fracaso de idelalisib) (N = 21)	Total (N = 64)
TRG, % (IC 95 %)	67 (51,5 - 80,9)	57 (34 - 78,2)	64 (51,1 - 75,7)
RC + RCi	7	14	9
RPg, %	5	0	3
RP, %	56	43	52
SSP, % (IC 95 %) cálculo a 6 meses	88 (73,7 – 94,9)	90 (66,2 – 97,5)	89 (78 – 94,5)
cálculo a 12 meses	69 (50,9 – 81,8)	84 (57,2 – 94,6)	72 (56,6 – 82,4)
Mediana del TPR, meses (IC 95%)	1,6 (1,6 – 11)	1,7 (1,6 – 8,1)	1,6 (1,6 – 11)
Estado de la TRG deleción 17p/ mutación TP53, (IC 95%)			
Si	(n = 21) 62 (38,4 – 81,9)	(n = 2) 100 (15,8 – 100)	
No	(n = 22) 73 (49,8 – 89,3)	(n = 19) 53 (28,9 – 75,6)	
IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación medular incompleta.; DR = duración de la respuesta; RPg = RP ganglionar; RP = remisión parcial; TPR = tiempo hasta la primera respuesta.			

Los datos de eficacia fueron evaluados asimismo por un CRI, dando una TRG combinada de 67 % (Grupo A: 70 %; Grupo B: 62 %). Un paciente (del grupo con fracaso a ibrutinib) logró una remisión completa con recuperación medular incompleta. La TRG para pacientes con deleción 17p o mutación en TP53 fue de 71% (15/21) (IC 95 %: 47,8 – 88,7) en el Grupo A y de 50% (1/2) (IC 95%: 1,3 – 98,7) en el Grupo B. Para pacientes sin deleción 17p o mutación en TP53, la TRG fue de 68% (15/22) (IC 95%: 45,1 – 86,1) en el Grupo A y de 63% (12/19) (IC 95%: 38,4 – 83,7) en el Grupo B.

La mediana de SSP y DR no se alcanzó con un seguimiento medio aproximado de 12 meses para el Grupo A y 9 meses para el Grupo B.

El 25 % (16/64) de los pacientes no presentaba EMR en sangre periférica, incluido 1 paciente que también fue EMR negativo en la médula ósea.

Pacientes de edad avanzada

De los 107 pacientes en los que se evaluó la eficacia en el estudio M13-982, el 57 % tenían 65 años de edad o más. De los 64 pacientes en los que se evaluó la eficacia en el estudio M14-032, el 64% tenían 65 años de edad o más.

De los 296 pacientes en los que se evaluó la seguridad en 3 ensayos clínicos abiertos, el 57% tenían 65 años de edad o más.

No se observaron diferencias globales en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes más mayores y los más jóvenes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Venclyxto en todos los grupos de la población pediátrica en la LLC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras múltiples administraciones orales, la concentración plasmática máxima de venetoclax se alcanzó a las 5-8 horas después de la dosis. El AUC de venetoclax en estado estacionario aumentó proporcionalmente a lo largo del intervalo de dosis de 150 mg a 800 mg. Tras una comida baja en grasas, la media de la $C_{m\acute{a}x}$ de venetoclax en estado estacionario fue de $2,1 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ y el AUC_{24} , de $32,8 \pm 16,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a la dosis de 400 mg una vez al día.

Efecto de los alimentos

La administración con una comida baja en grasas aumentó la exposición a venetoclax en aproximadamente 3,4 veces y la administración con una comida rica en grasas, de 5,1 a 5,3 veces, en comparación con la administración en ayunas. Se recomienda que venetoclax se administre junto con una comida (ver sección 4.2).

Distribución

Venetoclax se encuentra unido en gran medida a proteínas plasmáticas humanas, siendo la fracción libre en plasma $<0,01$ en un intervalo de concentración de 1-30 μM (0,87-26 $\mu\text{g/ml}$). La media del cociente en sangre/plasma fue de 0,57. El valor poblacional estimado del volumen de distribución aparente ($V_{d_{ss}}/F$) de venetoclax estuvo comprendido entre 256-321 l en los pacientes.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* demostraron que venetoclax es metabolizado principalmente por el citocromo P450 CYP3A4. M27 fue identificado como uno de los metabolitos principales en plasma, con una actividad inhibidora de BCL-2 al menos 58 veces inferior a la de venetoclax *in vitro*.

Estudios de interacciones in vitro

Administración concomitante con sustratos del CYP y la UGT

Estudios *in vitro* indicaron que venetoclax no es inductor ni inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4, a concentraciones clínicamente relevantes. Venetoclax es un inhibidor débil del CYP2C8, CYP2C9 y UGT1A1 *in vitro*, pero no está previsto que cause una inhibición clínicamente relevante. Venetoclax no es un inhibidor de UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ni UGT2B7.

Administración concomitante con sustratos/inhibidores de transportadores

Venetoclax es un sustrato de la gp-P y la BCRP, así como un inhibidor de la gp-P y la BCRP y un inhibidor débil del OATP1B1 *in vitro* (ver sección 4.5). No está previsto que venetoclax inhiba el OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ni MATE2K a concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación

El valor poblacional estimado de la semivida de eliminación terminal de venetoclax fue de aproximadamente 26 horas. Venetoclax presenta una acumulación mínima con un cociente de acumulación de 1,30-1,44. Tras una única administración por vía oral de 200 mg de [^{14}C]-venetoclax radiomarcado a voluntarios sanos, una cantidad $>99,9$ % se recuperó en las heces y una cantidad $<0,1$ % se excretó en la orina en un plazo de 9 días. Venetoclax inalterado supuso el 20,8 % de la dosis radiactiva administrada excretada en las heces. La farmacocinética de venetoclax no cambia a lo largo del tiempo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 219 participantes con insuficiencia renal leve ($ACr \geq 60$ y < 90 ml/min), 86 participantes con insuficiencia renal moderada ($ACr \geq 30$ y < 60 ml/min) y 217 participantes con un funcionamiento renal normal ($ACr \geq 90$ ml/min), la exposición a venetoclax en casos de insuficiencia renal leve o moderada es similar a la observada cuando el funcionamiento renal es normal. La farmacocinética de venetoclax no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave ($ACr < 30$ ml/min) ni en pacientes que reciben diálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 74 participantes con insuficiencia hepática leve, 7 participantes con insuficiencia hepática moderada y 442 participantes con un funcionamiento hepático normal, la exposición a venetoclax en casos de insuficiencia hepática leve o moderada es similar a la observada cuando el funcionamiento hepático es normal. La insuficiencia hepática leve se definió como un valor de bilirrubina total normal y de aspartato-aminotransferasa (AST) $>$ límite superior de la normalidad (LSN) o de bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5$ veces el LSN; la insuficiencia hepática moderada, como un valor de bilirrubina total $> 1,5$ a $3,0$ veces el LSN; y la insuficiencia hepática grave, como bilirrubina total $> 3,0$ veces el LSN. La farmacocinética de venetoclax no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Efectos de la edad, el sexo y el peso

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, la edad, el sexo y el peso no afectan al aclaramiento de venetoclax.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas observadas en estudios en animales con venetoclax fueron reducciones dependientes de la dosis de linfocitos y de la masa eritrocitaria. Ambos efectos fueron reversibles tras la interrupción de la administración de venetoclax; la recuperación de los linfocitos ocurrió 18 semanas después del tratamiento. Tanto los linfocitos B como los linfocitos T se vieron afectados, pero los descensos más significativos se produjeron con los linfocitos B.

Venetoclax también causó necrosis unicelular en diversos tejidos, como la vesícula biliar y el páncreas exocrino, sin signos de alteración de la integridad tisular ni de disfunción orgánica; la magnitud de estos hallazgos fue de mínima a leve.

Después de aproximadamente 3 meses de administración diaria en perros, venetoclax causó una discromía blanca progresiva de la capa de pelo, debido a la pérdida de melanina en el pelo.

Carcinogenicidad/genotoxicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con venetoclax.

Venetoclax no fue genotóxico en la prueba de mutagenicidad en bacterias, el análisis de aberraciones cromosómicas *in vitro* ni en el análisis de micronúcleos de ratón *in vivo*. El metabolito M27 no fue genotóxico en la prueba de mutagenicidad en bacterias ni en el análisis de aberraciones cromosómicas.

Toxicidad para la reproducción

No se observaron efectos sobre la fertilidad en los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario inicial en ratones de ambos sexos. La toxicidad testicular (pérdida de células germinales) se observó en los estudios de toxicidad general en perros exposiciones de 0,5 a 18 veces la exposición en seres humanos, expresada como el AUC, a la dosis recomendada. No se ha mostrado la reversibilidad de este hallazgo.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratones, venetoclax se asoció con un aumento de las pérdidas posimplantación y con una disminución del peso corporal fetal tras exposiciones 1,1 veces superior al AUC de la dosis recomendada en humanos. En conejos, venetoclax produjo toxicidad materna, pero no toxicidad fetal, tras exposiciones 0,1 veces superior al AUC de la dosis recomendada en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Copovidona, K 28
Sílice coloidal anhidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)
Estearil fumarato de sodio
Hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341 [ii])

Cubierta pelicular

Óxido de hierro amarillo (E172)
Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Copovidona, K 28
Sílice coloidal anhidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)
Estearil fumarato de sodio
Hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341 [ii])

Cubierta pelicular

Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Copovidona, K 28
Sílice coloidal anhidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)
Estearil fumarato de sodio
Hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341 [ii])

Cubierta pelicular

Óxido de hierro amarillo (E172)
Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Venclyxto se presentan en blísters de PVC/PE/PCTFE con lámina de aluminio que contienen 1, 2 o 4 comprimidos recubiertos.

Venclyxto 10 mg comprimidos

Los comprimidos recubiertos con película se presenta en estuches que contienen 10 o 14 comprimidos.

Venclyxto 50 mg comprimidos

Los comprimidos recubiertos con película se presenta en estuches que contienen 5 o 7 comprimidos.

Venclyxto 100 mg comprimidos

Los comprimidos recubiertos con película se presenta en estuches que contienen 7 o 14 comprimidos; o en envase múltiple que contiene 112 comprimidos (4 x 28).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd
Vanwall Road
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Obligación de llevar a cabo medidas posautorización

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
EPAS: Para realizar una confirmación adicional del perfil global de seguridad e investigar el riesgo de Síndrome de Richter/tumores malignos primarios y secundarios, el TAC debe presentar los resultados del estudio MURANO comparando Venetoclax más Rituximab frente a Bendamustina más Rituximab en pacientes con LLC en recaída o refractarios.	Marzo de 2018

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para realizar una confirmación adicional de la eficacia y seguridad de venetoclax, el TAC debe presentar el informe clínico del estudio M14-032 investigando venetoclax en pacientes con leucemia linfocítica crónica tras una recaída o refractarios al tratamiento con inhibidores de la vía de señalización del receptor de antígenos del linfocitos B.	Marzo de 2018

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 5 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 7 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 10 mg comprimidos
venetoclax

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 5 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 7 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 50 mg comprimidos
venetoclax

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 7 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos
venetoclax

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (envase de 7 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tomar su dosis por la **mañana** junto con una comida y agua. Beber de 1,5 a 2 litros de agua al día.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE – Envase múltiple (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 112 (4 x 28) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “cómo tomar” del prospecto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERIOR

ESTUCHE

envase múltiple (sin blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película
Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tomar su dosis comprimidos a la misma hora todos los días junto con una comida y agua.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Es importante seguir todas las instrucciones de la sección “Cómo tomar” del prospecto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1138/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película
Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película
Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película
venetoclax

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Venclyxto y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Venclyxto
3. Cómo tomar Venclyxto
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Venclyxto
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Venclyxto y para qué se utiliza

Qué es Venclyxto

Venclyxto es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo venetoclax. Perteneció a un grupo de medicamentos denominado “inhibidores de BCL-2”.

Para qué se utiliza Venclyxto

Venclyxto se utiliza para tratar a pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) con o sin determinadas alteraciones genéticas llamadas “deleción 17p” o “mutación en *TP53*”.

- Para la LLC con “deleción 17p” o “mutación en *TP53*”, este medicamento se utiliza para tratar pacientes que no son candidatos apropiados o han recibido uno o más tipos de otros medicamentos para su enfermedad, o
- Para la LLC sin “deleción 17p” o “mutación en *TP53*”, este medicamento se utiliza para tratar pacientes que han recibido dos o más tipos de otros medicamentos para su enfermedad.

La LLC es un tipo de cáncer que afecta a un tipo de glóbulos blancos, llamados linfocitos, y a los ganglios linfáticos. En la LLC, los linfocitos se multiplican demasiado deprisa y viven demasiado tiempo, de manera que existe un exceso de estos en la sangre.

Cómo funciona Venclyxto

Venclyxto actúa bloqueando una proteína del organismo llamada “BCL-2”. Esta proteína ayuda a las células cancerosas a sobrevivir. El bloqueo de esta proteína facilita la destrucción de las células cancerosas y la reducción de su número. También retrasa el empeoramiento de la enfermedad

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Venclyxto

No tome Venclyxto si:

- es alérgico al principio activo venetoclax o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- está tomando alguno de los medicamentos que figuran a continuación al empezar el tratamiento y durante el incremento gradual de la dosis (generalmente durante 5 semanas). No debe hacerlo porque pueden producirse efectos graves y potencialmente mortales al tomar Venclyxto con estos medicamentos:
 - Ketoconazol, voriconazol, posaconazol o itraconazol para las infecciones por hongos.
 - Claritromicina para las infecciones bacterianas.
 - Ritonavir para la infección por el VIH.

Una vez que la dosis de Venclyxto se haya aumentado hasta la dosis estándar completa, consulte con su médico si puede comenzar a tomar estos medicamentos otra vez.

- está tomando un medicamento a base de plantas llamado hierba de San Juan, utilizado para la depresión. Si no está seguro, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Venclyxto.

Es importante que informe a su médico, farmacéutico o enfermero acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta con y sin receta médica, las vitaminas y complementos a base de plantas. Es posible que el médico le pida que deje de tomar determinados medicamentos cuando empiece a tomar Venclyxto y durante las primeras cinco semanas, durante el aumento gradual de la dosis hasta la dosis estándar completa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Venclyxto si:

- tiene algún problema de riñón, ya que puede aumentar el riesgo de sufrir un efecto adverso llamado síndrome de lisis tumoral.
- tiene problemas de hígado, ya que puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos.
- cree que podría tener una infección o ha tenido una infección de larga duración o recurrente.
- tiene cita para ponerse una vacuna.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, o no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

Síndrome de Lisis Tumoral

Algunas personas pueden presentar una cantidad inusual de ciertas sales del organismo en la sangre (tales como potasio y ácido úrico), a consecuencia de la degradación rápida de las células del cáncer durante el tratamiento. Esta situación puede provocar alteraciones en el funcionamiento de los riñones, un ritmo cardíaco anormal o convulsiones. La afección se denomina síndrome de lisis tumoral (SLT). El riesgo de SLT se da en las primeras 5 semanas de tratamiento con Venclyxto.

Su médico, farmacéutico o enfermero le hará análisis de sangre para detectar la presencia de SLT.

Antes de empezar el tratamiento con Venclyxto, es posible que el médico además le administre medicamentos para ayudar a prevenir la acumulación de ácido úrico en el organismo.

Beber mucha agua, al menos 1,5 a 2 litros al día, ayuda a eliminar del cuerpo los productos de desecho de las células del cáncer a través de la orina, y puede disminuir el riesgo de sufrir un SLT (ver la sección 3).

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero de inmediato si tiene alguno de los síntomas de SLT que figuran en la sección 4.

Si está en riesgo de SLT, es posible que reciba el tratamiento en el hospital para poder administrarle líquidos intravenosos si fuera necesario, hacerle análisis de sangre con más frecuencia y revisar si hay efectos adversos. Esta precaución se toma para saber si puede seguir tomando este medicamento de manera segura.

Niños y adolescentes

Venclyxto no se debe usar en niños y adolescentes, ya que no se ha estudiado en estos grupos de edad.

Otros medicamentos y Venclyxto

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que estos pueden aumentar o reducir la cantidad de Venclyxto en la sangre:

- medicamentos para las infecciones por hongos - ketoconazol, itraconazol, fluconazol, posaconazol o voriconazol
- antibióticos para las infecciones bacterianas - claritromicina, ciprofloxacino, eritromicina, nafcilina o rifampicina
- medicamentos para prevenir las convulsiones o para tratar la epilepsia - carbamazepina, fenitoína
- medicamentos para la infección por el VIH - efavirenz, etravirina, ritonavir
- medicamentos para tratar la hipertensión arterial o la angina de pecho - verapamilo, diltiazem
- medicamentos para reducir los niveles de colesterol en sangre - colestiramina, colestipol, colesevelam
- un medicamento utilizado para tratar una alteración pulmonar denominada hipertensión arterial pulmonar - bosentán
- un medicamento para tratar un trastorno del sueño (narcolepsia) llamado modafinilo
- una hierba medicinal conocida como hierba de San Juan

Es posible que su médico le cambie la dosis de Venclyxto.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que Venclyxto puede afectar a su funcionamiento:

- medicamentos que previenen coágulos, warfarina, dabigatrán
- un medicamento para tratar problemas cardíacos, llamado digoxina
- un medicamento contra el cáncer denominado everolimus
- un medicamento para prevenir el rechazo de órganos conocido como sirolimus
- medicamentos para disminuir los niveles de colesterol en sangre conocidos como estatinas

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Incluidos los medicamentos obtenidos sin receta, los medicamentos a base de plantas y los complementos. Debe hacerlo porque Venclyxto puede afectar a la forma en que funcionan algunos medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Venclyxto.

Toma de Venclyxto con alimentos y bebidas

No tome productos con pomelo, naranjas de Sevilla (naranjas amargas) ni carambola (fruta estrella) mientras esté tomando Venclyxto - no debe comerlos, beber su zumo ni tomar suplementos que pudieran contenerlos. El motivo es que pueden aumentar la cantidad de Venclyxto en la sangre.

Embarazo

- No se quede embarazada mientras esté tomando este medicamento. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.
- Venclyxto no debe utilizarse durante el embarazo. No hay información sobre la seguridad de venetoclax en mujeres embarazadas.

Anticoncepción

- Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento y al menos 30 días después de haber recibido Venclyxto para evitar quedarse embarazadas. Si está utilizando píldoras o dispositivos anticonceptivos hormonales, debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera (como el preservativo) porque el efecto de los anticonceptivos hormonales, en píldora o dispositivo, puede verse afectado por Venclyxto.
- Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento.

Lactancia

No amamante a su hijo mientras esté tomando este medicamento. Se desconoce si el principio activo de Venclyxto pasa a la leche materna.

Fertilidad

Sobre la base de los resultados obtenidos en estudios en animales, Venclyxto puede causar infertilidad masculina (cantidad de espermatozoides escasa o nula). Ello puede afectar a su capacidad para tener un hijo. Consulte a su médico sobre almacenamiento de espermatozoides antes de empezar el tratamiento con Venclyxto.

Conducción y uso de máquinas

Después de tomar Venclyxto, es posible que se sienta cansado, lo cual puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Venclyxto

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cantidad que debe tomar

Empezará el tratamiento con Venclyxto a una dosis baja durante 1 semana. El médico le aumentará gradualmente la dosis durante las próximas cuatro semanas hasta la dosis estándar completa. Durante las primeras 4 semanas, recibirá un nuevo envase cada semana.

- la dosis inicial es de 20 mg (dos comprimidos de 10 mg) una vez al día durante 7 días.
- la dosis se aumentará a 50 mg (un comprimido de 50 mg) una vez al día durante 7 días.
- la dosis se aumentará a 100 mg (un comprimido de 100 mg) una vez al día durante 7 días.
- la dosis se aumentará a 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) una vez al día durante 7 días.
- la dosis se aumentará a 400 mg (cuatro comprimidos de 100 mg) una vez al día. Seguirá tomando la dosis diaria de 400 mg, que es la dosis diaria recomendada, durante el tiempo necesario.

Es posible que sea necesario un ajuste de dosis debido a los efectos adversos. Su médico le indicará qué dosis debe tomar.

Cómo tomar Venclyxto

- Tome los comprimidos junto con una comida aproximadamente a la misma hora cada día
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua
- No debe masticar, triturar ni partir los comprimidos
- Durante las primeras 5 semanas de tratamiento, debe tomar los comprimidos por la mañana para facilitar el seguimiento mediante analíticas de sangre, si fuera necesario.

Si vomita después de tomar Venclyxto, no tome una dosis adicional ese día. Tome la siguiente dosis a la hora habitual al día siguiente. Si tiene problemas para tomar este medicamento, informe a su médico.

Beba mucha agua

Es muy importante que beba mucha agua mientras esté tomando Venclyxto durante las primeras 5 semanas de tratamiento. Esto ayudará a eliminar de la sangre los productos de desecho de las células cancerosas a través de la orina.

Debe empezar a beber como mínimo, de 1,5 a 2 litros de agua al día, dos días antes de comenzar con Venclyxto. Puede además incluir bebidas sin cafeína y sin alcohol en esta cantidad, pero no beba zumos de pomelo, naranja amarga ni carambola (fruta estrella). Debe seguir bebiendo como mínimo de 1,5 a 2 litros de agua el día que empiece a tomar Venclyxto. Beba la misma cantidad de agua (como mínimo de 1,5 a 2 litros al día) dos días antes de que le aumenten la dosis y ese mismo día.

Si su médico considera que usted está en riesgo de sufrir un SLT, es posible que reciba el tratamiento en el hospital para poder administrarle líquidos intravenosos adicionales, si fuera necesario, hacerle análisis de sangre con más frecuencia y revisar si hay efectos adversos. Esta precaución se toma para saber si puede seguir tomando este medicamento de manera segura.

Si toma más Venclyxto del que debe

Si toma más Venclyxto del que debe, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero o acuda al hospital inmediatamente. Lleve consigo los comprimidos y este prospecto.

Si olvidó tomar Venclyxto

- Si han transcurrido menos de 8 horas desde el momento en que habitualmente toma su dosis, tómela lo antes posible.
- Si han transcurrido más de 8 horas desde el momento en que habitualmente toma su dosis, no la tome ese día. Vuelva a su horario normal de toma de la dosis al día siguiente.
- No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.
- En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Venclyxto

No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que se lo indique su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Este medicamento puede provocar los siguientes efectos adversos graves:

Síndrome de lisis tumoral (SLT) (frecuente - puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Deje de tomar Venclyxto y solicite atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas de SLT:

- fiebre o escalofríos
- náuseas o vómitos
- confusión
- dificultad para respirar
- ritmo cardíaco irregular
- orina oscura o turbia
- sensación inusual de cansancio
- dolor de músculos o molestias en las articulaciones
- crisis epiléptica o convulsiones
- dolor y distensión abdominal

Descenso del número de glóbulos blancos (neutropenia) (muy frecuente - puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Su médico comprobará la cantidad de células en sangre durante el tratamiento con Venclyxto. El descenso de glóbulos blancos puede aumentar el riesgo de infecciones. Los signos pueden ser fiebre, escalofríos, debilidad o confusión, tos, dolor o sensación de quemazón al orinar. Algunas infecciones pueden ser graves y provocar la muerte. Informe a su médico inmediatamente si tiene signos de infección durante el tratamiento con este medicamento.

Informe a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes

- infección de las vías respiratorias altas (los signos son secreción nasal, dolor de garganta o tos)
- diarrea
- náuseas o vómitos
- estreñimiento
- cansancio

También se puede observar lo siguiente en el análisis de sangre:

- descenso del número de glóbulos rojos
- aumento de un electrolito (una sal del organismo) llamado fosfato

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- neumonía
- infección urinaria
- descenso del número de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril)

También se puede observar lo siguiente en el análisis de sangre:

- aumento de la cantidad de creatinina
- aumento de la cantidad de urea
- aumento de la cantidad de potasio
- disminución de la cantidad de calcio
- descenso del número de glóbulos blancos llamados linfocitos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Venclyxto

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blister, después de CAD.:

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Venclyxto

- El principio activo es venetoclax.
Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de venetoclax.
Venclyxto 50 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimidos recubierto con película contiene 50 mg de venetoclax.
Venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de venetoclax.
- Los demás componentes del núcleo del comprimido son copovidona (K 28), polisorbato 80 (E433), sílice coloidal anhidro (E551), hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341 [ii]) y estearil fumarato de sodio.
- La cubierta pelicular de color amarillo pálido del comprimido de 10 mg contiene: óxido de hierro amarillo (E172), alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 (E1521) y talco (E553b).
- La cubierta pelicular de color beige del comprimido de 50 mg contiene: óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 (E1521) y talco (E553b).
- La cubierta pelicular de color amarillo pálido del comprimido de 100 mg contiene: óxido de hierro amarillo (E172), alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 (E1521) y talco (E553b).

Aspecto de Venclyxto y contenido del envase

Venclyxto 10 mg comprimido recubierto con película es de color amarillo pálido, redondo, de 6 mm de diámetro, marcado con una V en una cara y 10 en la otra.

Venclyxto 50 mg comprimido recubierto con película es de color beige, oblongo, de 14 mm de largo, marcado con una V en una cara y 50 en la otra.

Venclyxto 100 mg comprimido recubierto con película es de color amarillo pálido, oblongo, de 17,2 mm de largo, marcado con una V en una cara y 100 en la otra.

Los comprimidos de Venclyxto se presentan en blísters contenidos en estuches del siguiente modo:

1. 5 o 7 blísters cada uno con 2 comprimidos de 10 mg (10 o 14 comprimidos)
2. 5 o 7 blísters diarios cada uno con 1 comprimido de 50 mg (5 o 7 comprimidos)
3. 7 blísters diarios cada uno con 1 comprimido de 100 mg (7 comprimidos)
4. 7 blísters diarios cada uno con 2 comprimido de 100 mg (14 comprimidos)
5. 7 blísters diarios (4 comprimidos de 100 mg). Se presentan cuatro estuches en un envase múltiple que contiene un total de 112 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Ltd
Vanwall Road
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

Francia

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

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

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Fecha de la última revisión de este prospecto

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Para escuchar este prospecto o solicitar una copia en braille, en tamaño de fuente grande o en audio, diríjase al representante local del titular de la autorización de comercialización.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL PRESENTADA POR LA AGENCIA EUROPEA DE
MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.