

(ven ET oh klax)

Geneerinen nimi: Venetoklaksi

Synonyymit: ABT-199, GDC-0199, RG7601

Kauppanimi (-nimet): Venclexta™, Venclexto™, Venclyxto™

Lääketyyppi:

Venetoklaksi on kohdennettu hoito, antineoplastinen aine ja BCL-2 (B-solulymfooma-2) -inhibiittori (katso tarkempi selitys kohdasta **Venetoklaksin toimintaperiaate**). Katso lisätietoa kohdennetuista hoidoista ja polkujen inhibiittoreista IWMF:n hoitoppaasta (www.iwmf.com/system/files/TargetedTherapies-PathwayInhibitors-English.pdf), joka sisältää myös BTK-inhibiittori, ibrutinibin selityksen.

Venetoklaksin toimintaperiaate sekä mitä sairauksia tällä lääkkeellä hoidetaan:

Kukin kohdennettu hoitomuoto on hiukan erilainen, mutta kaikki häiritsevät syöpäsolun kasvua, jakautumista, korjautumista, kuolemista ja/tai kommunikointia muiden solujen kanssa.

Tutkijat yksilöivät syöpäsolujen erityispiirteet, jotka eroavat normaaleista soluista. Tämän tiedon avulla voidaan luoda kohdennettu hoitomuoto, joka hyökkää syöpäsoluja vastaan vahingoittamatta normaaleja soluja, mikä johtaa vähäisiin haittavaikutuksiin. Venetoklaksi on kohdennettu lääkehoito, joka palauttaa ja edistää apoptoosia, normaalien solujen yleistä kuolemistapaa. Tämä ohjelmoitu solukuolema pitää sisällään järjestetyn biokemiallisen tapahtumasarjan, joka johtaa solumuutoksiin (esim. solun kutistuminen, ytimen pirstoutuminen jne.), mikä johtaa lopulta WM-potilaiden kasvainsolujen kuolemaan. Venetoklaksi on pieni molekyyli, joka voi päästä soluun ja sitoutua B-solulymfooma-2:een (BCL-2), anti-apoptoottiseen proteiiniin, palauttaen siten syöpäsolun apoptoosin (kuoleman). Tätä voidaan myös tarkastella siten, että venetoklaksi estää tärkeän reitin edistäen BCL-2:ta ilmentävien kasvainsolujen selviytymistä, joten venetoklaksi aiheuttaa kasvainsolujen kuoleman (pro-apoptoosi).

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että BCL-2:ta esiintyy runsaasti WM-potilaiden B-soluissa ja plasmasoluissa terveisiin potilaisiin verrattuna. Lisäksi tätä BCL-2:ta esiintyy runsaasti WM-potilaiden näytteissä riippumatta MYD88- tai CXCR4-mutaatiotilasta, mikä viittaa riippumattomaan patofysiologiseen mekanismiin.

Tätä tutkitaan IWMF:n tutkimusrahoituksella.

Venetoklaksi on saanut hiljattain Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksynnän kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) ja pienilymfaattista lymfoomaa (SLL) sairastavien potilaiden hoitoon. Vuoden 2018 lopussa FDA hyväksyi lääkkeen käytön yhdessä muiden hoitojen kanssa akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavilla potilailla, jotka on hiljattain diagnosoitu, jotka ovat vähintään 75-vuotiaita tai joilla on muita diagnooseja, jotka estävät intensiivinen ensisijaisen kemoterapian. On huomioitava, että jos lääke on hyväksytty yhtä käyttöä varten, lääkärit voivat päättää käyttää samaa lääkettä muihin ongelmiin, jos siitä heidän mielestään voi olla apua. Tätä kutsutaan lääkkeen käyttämiseksi "poikkeavalla tavalla". Käynnissä on kliinisiä tutkimuksia, jotka tutkivat pelkkää venetoklaksia ja venetoklaksia yhdessä ibrutinibin kanssa WM-potilailla. Eräässä Non-Hodgkin-lymfoomaa (NHL) sairastavia potilaita koskevassa tutkimuksessa kolmella neljästä WM-potilaalla havaittiin vaste, mukaan lukien täydellinen vaste yhdellä potilaalla. Toinen käynnissä oleva venetoklaksia uusiutunutta/refraktaarista WM:ää sairastavilla potilailla koskeva kliininen tutkimus on tähän mennessä osoittanut, että hoitoa siedetään hyvin ja se tuottaa korkean vasteen potilailla, joilla on oireellinen, aiemmin hoidettu WM, mukaan lukien potilailla, jotka ovat aiemmin altistuneet ibrutinibille. BTK-inhibiittorin ibrutinibin ja BCL-2-inhibiittorin venetoklaksin yhdistelmän on synergistisyydestä on laboratoriotodisteita, koska yhdistelmä tappaa solut tehokkaammin kuin kumpikin lääke yksinään. Tulevassa kliinisessä tutkimuksessa ibrutinibia ja venetoklaksia annetaan samanaikaisesti kahden vuoden ajan, minkä jälkeen hoito lopetetaan vasteen syvyyden ja keston sekä pitkäaikaisten haittavaikutusten määrittämiseksi.

Venetoklaksia koskevat erityishuomiot:

Monilla WM-hoidoilla, kuten rituksimabilla, bortetsomibilla, karfiltsomibilla ja bendamustiinilla, ei ole virallista FDA-hyväksyntää WM:lle. Näiden hoitomuotojen käyttöä tukee kuitenkin vastaiset tiedot, jotka on täysin tarkistettu, julkaistu

vertaistarkastelluissa lehdissä ja sisällytetty osaksi National Comprehensive Cancer Networkin® (NCCN®)

ja kansainvälisen Waldenströmin makroglobulinemian työpajan konsensuspaneelin ohjeita. Vaikka venetoklaksi on lupaava, se ei ole vielä saavuttanut tällaista statusta ja käynnissä on WM-potilaita koskevia tutkimuksia.

Vuonna 2019 FDA antoi terveydenhuollon ammattilaisille ja kliinisille tutkijoille varoituksen venetoklaksin tutkimuskäyttöön liittyvistä riskeistä multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla sen jälkeen, kun kliinisiä tutkimuksia koskevat tiedot, jotka osoittivat lisääntyneen kuoleman riskin venetoklaksilla ja bortetsomibilla hoidettujen potilaiden keskuudessa, oli tarkistettu. Toisaalta julkaisemattomassa, tulevassa vaiheen II monikeskustutkimuksessa, jossa tutkittiin yhden lääkkeen venetoklaksihoitoa potilailla, joilla oli aiemmin hoidettu WM, todettiin, että venetoklaksi on turvallinen ja tehokas hoitomuoto sellaisille WM-potilaille.

Venetoklaksin antotapa:

Venetoklaksi on suun kautta otettava tabletti, jonka pitoisuushuippu on 5–8 tuntia nielemisen jälkeen. Nämä tabletit on nieltävä kokonaisina kerran päivässä veden kanssa ruokailun aikana, koska ruoka lisää biologista hyötyosuutta. Venetoklaksin annostusta lisätään muutaman viikon ajan mahdollisten haittavaikutusten minimoimiseksi. Venetoklaksia on saatavilla 10 mg, 50 mg ja 100 mg tabletteina. Venetoklaksin aloitus- ja määrien kasvatusannosten tabletteja on saatavilla 28 päivän aloituspakkauksena, joka sisältää neljä läpipainopakkausta annoskohtaisessa noudatusmuodossa. Venetoklaksin ylläpitoannosten tabletit toimitetaan viikoittaisina läpipainopakkauksina, yksittäisinä läpipainopakkauksina tai lääkepulloina. Tabletteja ei saa murskata, leikata tai liuottaa veteen, koska se voi vähentää venetoklaksiplasman pitoisuutta jopa 50 %. Lääke on säilytettävä huoneenlämmössä. Potilaan ei tule muuttaa annosta eikä lopettaa lääkkeen käyttöä. Annos otetaan suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Ota unohtunut venetoklaksiannos välittömästi, jos aikaa on kulunut enintään kahdeksan tuntia. Ota seuraava annos tavalliseen tapaan. Jos venetoklaksiannos on unohtunut ja aikaa on kulunut yli 8 tuntia, odota (älä ota venetoklaksia) ja ota seuraava venetoklaksiannos normaaliin aikaan. Ota kerralla vain yksi venetoklaksiannos. Ota välittömästi yhteyttä

terveydenhuoltopalveluiden tarjoajaan, jos olet ottanut kerralla liikaa lääkettä. **Älä juo greippimehua tai syö greippiä, pomeransseja (käytetään usein marmeladeissa) tai karambolaa venetoklaksin käytön aikana. Nämä ruuat voivat lisätä venetoklaksin määrää veressäsi.** Muihin lääkevaikutuksiin kuuluvat atsolisieniläkkeet, konivaptaani, klaritromysiini, proteaasi-inhibiittorit, erytromysiini, siprofloksasiini, diltiatseemi, dronedaroni, verapamiili, amiodaroni, atsitromysiini, kaptopriili, karvediloli, syklosporiini, felodipiini, kversetiini, kinidiini, ranolatsiini, tikagrelori, rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoliini, mäkikuisma, bosentaani, efavirensi, etraviriini, modafiniili, naftsilliini, everolimuusi ja sirolimuusi. Näitä lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti venetoklaksin käytön aikana. Jos varfariinia käytetään samanaikaisesti venetoklaksin kanssa, International Normalized Ratio (INR) -suhteen tarkkailun tiheyttä suositellaan lisäämään lisääntyneen verenvuodon tai muun varfariinin aiheuttaman toksisuuden vuoksi. Jos venetoklaksia on käytettävä samanaikaisesti digoksiinin kanssa, digoksiini on otettava vähintään 6 tuntia ennen venetoklaksia.

Määrätyn venetoklaksin määrä riippuu monista tekijöistä, kuten yleisestä terveydentilastasi, muista terveysongelmista, absoluuttisesta neutrofiilimäärästä (ANC) tai muista käyttämistäsi lääkkeitä. Lääkärisi määrittää lääkkeen annostuksen ja aikataulun.

Venetoklaksin haittavaikutukset:

Venetoklaksin haittavaikutukset ja niiden vakavuus riippuvat lääkemäärästä. Suuret annokset voivat aiheuttaa vakavampia haittavaikutuksia. Useimmat eivät koe kaikkia lueteltuja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset ovat usein ennustettavissa niiden alkamisen, keston ja vakavuuden mukaan. Ne katoavat lähes aina hoidon päätyttyä. Haittavaikutusten ja lääkityksen tehokkuuden välillä ei ole yhteyttä.

Seuraavat ovat venetoklaksin yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy yli 30 %:lla potilaista): alhainen valkosolujen määrä, mikä lisää infektioriskiä, kuten keuhkokuumetta, verinfektio (sepsis), ripuli ja pahoinvointi.

Seuraavat eivät ole niin yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy noin 10–29 %:lla potilaista): anemia, vähäinen verihutaleiden määrä (lisää verenvuotoriskiä), ylähengitystieinfektiot (flunssan oireet), väsymys, veren korkea tai matala kaliumtaso, kuume, oksentelu, päänsärky, veren korkea fosfaattitaso, ummetus, yskä, turvotus,

selkäkipu, pyreksia (kohonnut kehon lämpötila tai kuume) ja keuhkokuume.

Tuumorilyysioireyhtymä on venetoklaksin vakava, mutta harvinainen haittavaikutus, joka ilmenee yleensä 24–48 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta ja voi esiintyä hoidon takia. Hoidolla tapetaan nopeasti paljon syöpäsoluja. Nämä solut vapauttavat verenkiertoon virtsahappoa, kaliumia ja fosforia, mikä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Tuumorilyysioireyhtymän ehkäisyyn on kiinnitettävä huomiota. **Juo venetoklaksin käytön aikana päivässä vähintään 2–3 litraa nestettä, erityisesti 48 tuntia ennen ensimmäistä annosta, ensimmäisenä käyttöpäivänä, ja aina annosta suurennettaessa, ellei terveydenhuoltotiimi toisin määrää. On tärkeää ilmoittaa välittömästi terveydenhuoltopalveluiden tarjoajalle virtsaamisongelmista tai epätavallisista oireista.**

Milloin on syytä ottaa yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuoltopalveluiden tarjoajaan: Ota välittömästi, mihin vuorokauden aikaan tahansa, yhteyttä lääkäriisi tai terveydenhuoltopalveluiden tarjoajaan, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista: vähintään 38 °C (100,5 °F) kuumetta tai vilunväristyksiä (molemmat ovat infektion mahdollisia merkkejä).

Ota yhteyttä terveydenhuoltopalveluiden tarjoajaasi 24 tunnin kuluessa, jos jotain seuraavista oireista: pahoinvointi (häiritsee syömistä ja määrättyjen lääkkeiden ottamista), oksentelu, ripuli (4–6 kertaa 24 tunnin aikana), syömättömyys (muista syistä kuin pahoinvoinnista) tai juomattomuus 24 tunnin ajan tai kuivumisen oireet: väsymys, jano, suun kuivuminen, tumma ja vähentynyt virtsa, huimaus, silmän valkuaisten kellastuminen, infektion oireet (limaton yskä, nenän vuotaminen, polttelu virtsatessa, punoitus tai turvotus, mädän muodostuminen vamman tai viillon kohdalle), päivittäistä elämää (suihkussa käyntiä, peseytymistä, ruoanlaittoa jne.) häiritsevää väsymys, turvotus, epätavallinen verenvuoto tai mustelmat, musta, tervainen tai verinen uloste, verinen virtsa tai voimakas kuukautisvuoto.

Muista kertoa lääkärillesi kaikista käyttämistäsi lääkkeistä ennen venetoklasihoidon aloittamista. Älä vastaanota venetoklasihoidon aikana minkäänlaista immunisointia tai rokitusta ilman lääkärin lupaa. Venetoklaksi voi vähentää immuunivastetta rokotteisiin. Eläviä heikennettyjä rokotteita ei tule antaa ennen hoitoa, sen aikana tai sen jälkeen,

ennen B-solujen palautumista rokotteiden kohonneiden haittavaikutusten riskin vuoksi. Rokotteet eivät välttämättä tehoa hyvin. Sekä miehille että naisille: Käytä ehkäisymenetelmää äläkä siitä lasta (hankkiudu raskaaksi) venetoklaksin käytön aikana, sillä se voi olla haitallista sikiölle. Hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen suositellaan käyttämään ulkoista ehkäisymenetelmää, kuten kondomia. Keskustele lääkärisi kanssa, milloin voit turvallisesti tulla raskaaksi tai siittää lapsen hoidon jälkeen. Älä imetä tämän lääkityksen aikana, koska lääke voi erittyä äidinmaitoon. Venetoklaksi voi aiheuttaa miehillä hedelmällisyysongelmia. Tämä voi vaikuttaa perheenperustamiskykyyn. Keskustele terveydenhuoltopalveluiden tarjoajasi kanssa, jos olet huolissasi hedelmällisyydestäsi.

Ilmoita aina terveydenhuoltopalveluiden tarjoajallesi epätavallisista oireista.

Itsehoitovinkkejä venetoklaksin käytön aikana:

Tartuntariski saattaa olla kohonnut, joten pyri välttämään väkijoukkoja tai flunssaisia ihmisiä, ja ilmoita kuumeesta tai muista infektion merkeistä välittömästi terveydenhuoltopalveluiden tarjoajallesi. Pese käsiäsi usein. Älä kosketa silmiäsi tai nenäsi sisäosaa, ellet ole juuri pessyt käsiäsi ja et ole koskenut mitään muuta tällä välin.

Jos pahoinvoinnista tulee ongelma, käytä pahoinvointilääkkeitä terveydenhuoltopalveluiden tarjoajasi määräämällä tavalla sekä syömällä usein pieniä annoksia. Pastillien ja purukumin imeskely voi myös auttaa.

Ota yhteys lääkäriisi ennen hammaslääkäriin menemistä tai hammashoidollisia toimenpiteitä.

Minimoi verenvuoto käyttämällä sähköistä partakonetta. Vältä kontaktiurheilua tai aktiviteetteja, jotka voivat aiheuttaa vammoja.

Vältä auringolle altistumista. Käytä vähintään SPF 15 -aurinkovoidetta ja suojaavia vaatteita. Huolehdi riittävästä levosta ja kunnollisesta ravitsemuksesta. Keskustele kaikista oireista tai haittavaikutuksista terveydenhuoltotiimisi kanssa. He voivat määrätä lääkkeitä ja/tai tarjota muita ehdotuksia, jotka tehoavat tällaisten ongelmien hallintaan.

Seuranta ja testaus venetoklaksin käytön aikana:

Lääkärisi tarkkailee venetoklaksin käytön aikana haittavaikutuksiasi ja tarkistaa hoitovasteen. Täydellistä verenkuvaa (CBC) sekä muiden elinten, kuten munuaisten ja maksan, toimintaa seurataan määräväleihin otettavilla verikokeilla.

Venetoklaksi ei ole FDA:n, NCCN:n® eikä IWMF-konsensuspaneelin hyväksymä WM:n hoitomenetelmä. Aiheesta ei ole tukevia tietoja, jotka olisi täysin tarkistettu ja julkaistu vertaistarkastelluissa lehdissä, ja venetoklaksin pitkäaikaisesta tehosta tai toksisuudesta WM-potilailla tiedetään vain vähän. Lisäksi näistä aiheista mahdollisesti syntyviin kysymyksiin ei ole vastauksia. Viimeaikaiset julkaisemattomien WM-potilaita koskevien kliinisten tutkimusten positiiviset tulokset osoittavat, että venetoklaksista voi tulla WM-potilaiden keskeinen hoitomuoto.

HUOMAUTUS: Tämän pakkausselosteen tietojen on tarkoitus olla hyödyllisiä ja opettavia, mutta ne eivät ole IWMF:n hyväksymiä eikä niitä ole tarkoitettu korvaamaan ammattimaisia lääkinnällisiä neuvoja. IWMF antaa tunnustusta tri Jorge J. Castillolle (Dana-Farber Cancer Institute) tämän pakkausselosteen tarkistamisesta.

Tämä venetoklaksin pakkausseloste on laadittu kansainvälisen Waldenströmin makroglobulinemia -säätiön rahoituksella IWMF:n potilas- ja hoitajayhteisön lahjoituksin. Harkitse lahjoittamista IWMF:lle osoitteessa www.iwmf.com

Mukautettu Chemocaren verkkosivustosta www.chemocare.com, jota tukee Cleveland Clinic, ja BC Cancer Drug Manual® www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual.