

(ven E to klaks)

Generisk navn: Venetoclax

Synonymer: ABT-199, GDC-0199, RG7601

Handelsnavn: Venclexta™, Venclexto™, Venclyxto™

Legemiddeltype:

Venetoklaks er en målrettet behandling, et antineoplastisk legemiddel, og en hemmer av BCL-2 (B-cellelymfom-2) (hvis du vil ha mer informasjon, se **Hvordan virker venetoklaks** nedenfor). Hvis du vil lære mer om målrettede behandlinger og signalhemmere, gå til www.iwmf.com/system/files/TargetedTherapies-PathwayInhibitors-English.pdf for å se behandlingshåndboken til IWMF, som også inkluderer en beskrivelse av BTK-hemmeren ibrutinib.

Hvordan virker venetoklaks, og hvilke tilstander behandles med dette legemiddelet:

Hver enkelt målrettet behandling er unik, men felles for dem alle er at de hindrer kreftcellenes evne til å vokse, dele seg, reparere seg, dø, og/eller kommunisere med andre celler. Forskere identifiserer bestemte egenskaper hos kreftceller som skiller seg ut fra normale celler. Denne kunnskapen brukes til å lage en målrettet behandling som angriper kreftcellene uten å skade friske celler, noe som gir færre bivirkninger. Venetoklaks er en målrettet behandling som gjenoppretter og fremmer apoptose, som er en naturlig måte celler dør på. Denne programmerte celledøden innebærer en skreddersydd sekvens av biokjemiske hendelser som fører til endringer i cellen (f.eks. skrumpning av cellen, fragmentering av cellekjernen osv.), noe som fører til at tumorceller dør i pasienter med WM. Venetoklaks er et lite molekyl som kan trenge seg inn i cellen og binde seg til B-cellelymfom-2 (BCL-2), et antiapoptotisk protein, og dermed gjenopprette apoptose (celledød) hos kreftcellen. En annen måte å forklare dette på er at venetoklaks blokkerer en viktig signalvei som fremmer celleoverlevelse i tumorceller som har en overekspressjon av BCL-2, slik at venetoklaks gjør at tumorcellene dør (proapoptose).

Flere studier har demonstrert at både B-celler og plasmaceller i WM-pasienter har en overekspressjon av BCL-2, sammenlignet med friske pasienter. Dessuten viser prøver tatt av pasienter med WM at denne overekspressjonen av BCL-2 skjer uavhengig av mutasjonsstatusen til MYD88 eller CXCR4, noe som tyder på at dette er en uavhengig patofysiologisk mekanisme. Dette undersøkes i dag med forskningsfinansiering fra IWMF.

Venetoklaks har nylig fått godkjenning av US Food and Drug Administration (FDA) til bruk hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og småcellet lymfocytært lymfom (SLL). Sent 2018 godkjente FDA legemiddelet for bruk hos pasienter med akutt myelogen leukemi (AML) i kombinasjon med andre behandlinger for personer som har nylig blitt diagnostisert, for personer som er 75 år eller eldre, eller personer med andre diagnoser som utelukker bruk av intensiv førstelinje kjemoterapi. Det bør merkes at når et legemiddel har blitt godkjent for én type bruk, vil leger kunne beslutte å bruke det samme legemiddelet for andre problemer hvis dette er noe de tror vil hjelpe. Dette kalles å bruke et legemiddel «off label» (legemiddelbruk utenfor godkjent indikasjon), og det foregår kliniske studier med venetoklaks som monoterapi og i kombinasjon med ibrutinib hos pasienter med WM. I en studie av pasienter med non-Hodgkins lymfom (NHL), ble det oppnådd respons i tre av fire pasienter med WM, inkludert fullstendig respons i én pasient. En annen pågående klinisk studie om venetoklaks hos pasienter med residiv/refraktær WM, har frem til nå vist at behandlingen er godt tolerert, og at den har høye responsnivåer hos pasienter med symptomatisk, tidligere behandlet WM, inkludert hos pasienter som har vært eksponert for ibrutinib tidligere. Det finnes laboratoriebevis som tyder på at kombinasjonen av BTK-hemmeren ibrutinib og BCL-2-hemmeren venetoklaks er synergistisk, som betyr at kombinasjonen er mer effektiv i å drepe celler enn når legemidlene brukes alene. I en fremtidig klinisk studie vil ibrutinib og venetoklaks bli gitt sammenhengende i to år. Etter to år vil behandlingen stanses for å fastslå bredden og varigheten av responsen, samt om det finnes senbivirkninger.

Spesielle hensyn angående venetoklaks:

Mange behandlinger som brukes for WM, slik som rituximab, bortezomib, karfilzomib, og bendamustin, har ikke blitt formelt godkjent av FDA for WM. Derimot er bruken av disse behandlingene støttet av prospektiv data, som har blitt utgitt i tidsskrifter etter å ha blitt kritisk gjennomgått og fagfellevurdert, og inkludert i retningslinjene til National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) og konsensuspanelet til International Waldenstrom's Macroglobulinemia Workshop. Venetoklaks, selv om den er lovende, har enda ikke fått denne statusen, og det pågår derfor fortsatt studier av pasienter med WM i dag.

I 2019 utga FDA en advarsel til helsepersonell og kliniske utprøvere om risikoene knyttet til utprøvende bruk av venetoklaks hos pasienter med multiple myelomer. Advarselen kom etter at en evaluering av kliniske data viste økt dødsrisiko blant pasienter som ble behandlet med venetoklaks i kombinasjon med bortezomib. Derimot var konklusjonen hos en annen upublisert, prospektiv fase-II-multisenterstudie at behandling med bruk av venetoklaks som monoterapi i pasienter med tidligere behandlet WM, er et trygt og effektivt alternativ for pasienter med WM.

Venetoklaks gis på følgende måte:

Venetoklaks er en tablett som tas gjennom munnen, og maksimal konsentrasjon nås 5-8 timer etter inntak. Tablettene bør svelges hele, daglig, og sammen med vann ved måltider slik at maten kan gi økt biotilgjengelighet. Venetoklaks administreres i økende doser over flere uker for å minimalisere mulige bivirkninger. Venetoklaks kommer i tabletter på 10, 50 og 100 mg. For initiering og doseeskalering (trinnvis økning) er venetoklaks-tabletter tilgjengelig som en 28-dagers startpakke med fire blisterpakninger som er konfigurerte med tilpassede doseringer. For vedlikeholdsdoser kommer venetoklaks-tabletter i ukentlige blisterpakninger, enhetsdoser eller som løsvekt i boks. Tablettene må ikke knuses, deles eller oppløses i vann, da dette kan redusere plasmakonsentrasjonen i venetoklaks med opptil 50 %. De bør oppbevares ved romtemperatur. Pasienten skal ikke endre doseringen eller stoppe å ta legemiddelet. Dosen bør tas til omtrent samme tid hver dag. En forsinket dose av venetoklaks kan tas umiddelbart så lenge det er mindre enn 8 timer

siden dosen skulle vært tatt. Den neste dosen kan deretter tas til normalt tidspunkt. Hvis venetoklaks-dosen er forsinket med over 8 timer, må du vente (ikke ta venetoklaks) og ta den neste dosen til normalt tidspunkt. Ikke ta mer enn én dose av venetoklaks samtidig. Ta kontakt med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du har tatt for mye på én gang. **Du må ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt, Seville-appelsiner (som ofte brukes i marmelade) eller stjernefrukt mens du tar venetoklaks. Disse matvarene kan øke mengden venetoklaks i blodet.** Andre legemiddelinteraksjoner inkluderer azolene antimykotika, konivaptan, klaritromycin, proteasehemmere, erytromycin, ciprofloksacin, diltiazem, dronedaron, verapamil, amiodaron, azitromycin, kaptopril, karvedilol, syklosporin, felodipin, quercetin, kinidin, ranolazin, tikagrelor, rifampicin, karbamazepin, fenytoin, johannesurt, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin, everolimus og sirolimus. Disse legemidlene bør ikke tas i lag med venetoklaks. Hvis warfarin brukes i lag med venetoklaks, anbefales det at man overvåker internasjonalt normalisert ratio (INR) hyppigere slik at økt blødning eller annen giftighet forårsaket av warfarin kan oppdages. Hvis venetoklaks må tas i lag med digoksin, bør digoksin tas minst 6 timer før venetoklaks.

Mengden venetoklaks som foreskrives, avhenger av flere faktorer, inkludert allmenn helsetilstand, andre helseproblemer, absolutt nøytrofilitall (ANC, Absolute Neutrophil Count), eller andre legemidler som tas. Legen din vil bestemme dosen og planen din.

Bivirkninger ved venetoklaks:

Bivirkningene ved venetoklaks og alvorlighetsgrad avhenger av hvor mye legemiddel som tas. Større doser kan gi alvorligere bivirkninger. De fleste kommer ikke til å oppleve alle bivirkningene på listen. Bivirkninger er ofte forutsigbare med hensyn til utbrudd, varighet og alvorlighetsgrad. De er nesten alltid reversible og blir borte etter at behandlingen stoppes. Det er ikke noen sammenheng mellom forekomsten av bivirkningene og legemiddelets effektivitet.

Følgende bivirkninger er vanlige (oppstår hos flere enn 30 % av pasientene) i pasienter som tar venetoklaks: lavt antall hvite blodlegemer som fører til økt infeksjonsrisiko slik som lungebetennelse, blodforgiftning (sepsis), diaré og kvalme.

Følgende bivirkninger er mindre vanlige (oppstår hos ca. 10-29 % av pasientene): anemi, blodplatemangel (økt blødningsrisiko), virusinfeksjon i øvre luftveier (forkjølelssymptomer), fatigue, høyt eller lavt kaliumnivå i blodet, feber, oppkast, hodepine, høyt fosfatnivå i blodet, forstoppelse, hoste, hevelser, ryggmerter, pyreksi (forhøyet kroppstemperatur eller feber), og lungebetennelse.

Tumorlysesyndrom er en alvorlig, men sjelden, bivirkning ved venetoklaks som vanligvis oppstår innen 24-48 timer av initiering av behandlingen og som kan oppstå som følge av behandlingen. Med behandling vil store mengder kreftlignende celler drepes innen kort tid. Disse cellene frigjør urinsyre, kalium og fosfor i blodomløpet, noe som kan føre til nyresvikt. Varsomhet kreves for å forhindre tumorlysesyndrom. Mens du tar venetoklaks, **må du drikke minst 2 til 2,5 l væske i døgnet, spesielt de to første døgnene før første dose, på dagen du tar den første dosen, og hver gang doseringen økes, med mindre noe annet blir bestemt av helseteamet. Det er viktig at leger og helsepersonell får beskjed umiddelbart hvis du opplever problemer med å urinere eller opplever uvanlige symptomer.**

Når du skal kontakte lege eller annet helsepersonell:

Kontakt lege eller helsepersonell umiddelbart, dag eller natt, hvis du opplever noen av de følgende symptomene: feber på 38° C (100,5° F) eller høyere eller frysninger (begge er mulige tegn på infeksjon).

Kontakt helsepersonalet ditt innen 24 timer etter at du har opplevd følgende symptomer: kvalme (forstyrrer evnen til å spise og blir ikke bedre med foreskrevne legemidler), oppkast, diaré (4-6 hendelser i døgnet), spisevansker (av andre grunner enn kvalme) eller drikkevansker som varer i 24 timer eller tegn på dehydrering: trøtthet, tørste, tørr munn, mørk eller redusert mengde urin, svimmelhet, det hvite i øyene blir gule, tegn på infeksjon (hoste uten slim, drenering av nesen, svie ved vannlating, rødhet eller hevelse, pussdannelse på steder der det har vært skader eller en incisjon), fatigue som forstyrrer den daglige aktiviteten (dusje, bade, lage mat osv.), hevelser, tegn på uvanlig blødning eller blåmerker, svart tjæreaktig avføring, blod i urinen, eller kraftig menstruasjonsblødning.

Før du starter behandling med venetoklaks, må du sørge for at legen din vet hvilke andre legemidler du tar. Mens du går på venetoklaks, må du ikke få noen form for immunisering eller vaksine uten at legen har godkjent det. Venetoklaks kan føre til redusert immunrespons til vaksinene. Levende, svekkede vaksiner bør ikke administreres før, under eller etter behandling frem til kroppen har gjenopprettet nivået av B-celler. Årsaken er at for lave B-cellenivåer kan føre til utilsiktede bivirkninger av en forbedret vaksine. Vaksinen kan bli mindre effektiv. For både menn og kvinner: Bruk prevensjonsmidler og ikke forsøk å unnfange et barn (bli gravid) mens du tar venetoklaks. Årsaken er at dette kan føre til skade på fosteret. Bruk av kondom eller andre barrieremetoder anbefales under behandlingen og i minst én måned etter fullført behandling. Snakk med legen din om når det er trygt å bli gravid eller unnfange et barn etter behandling. Du må ikke gi bryst mens du tar dette legemiddelet på grunn av mulig utskilling av legemiddelet i morsmelken. Venetoklaks kan føre til problemer med fruktbarhet hos menn. Dette kan påvirke muligheten til å bli far. Snakke med legen eller sykepleieren din hvis du har bekymringer angående fruktbarhet. Informer alltid legen eller sykepleieren din hvis du merker noen uvanlige symptomer.

Tips til egenomsorg mens du er under behandling med venetoklaks:

Infeksjonsrisikoen kan øke, så prøv å unngå store folkemengder og mennesker med forkjølelse, og meld straks fra til legen eller sykepleieren din om feber eller alle andre tegn på infeksjon. Vask hendene dine ofte. Ikke vær i kontakt med øynene dine eller innsiden av nesen din med mindre du har nettopp vasket hendene dine og har ikke rørt noe som helst i mellomtiden.

Hvis du opplever at kvalme blir et problem, bør du ta medisiner mot kvalme (antiemetika), som helseteamet ditt har foreskrevet, og spise små, hyppige måltider. Det kan også hjelpe å suge på pastiller eller tyggegummi.

Ta kontakt med legeteamet ditt før du planlegger tannlegebesøk.

Bruk en elektrisk barbermaskin for å minimere blødning. Unngå kontaktsport eller andre aktiviteter som kan føre til skader.

Unngå eksponering for sollys. Bruk solfaktor 15 (eller høyere) og klær som dekker for solen. Sørg for å få nok hvile og oppretthold et godt næringsinntak. Diskuter alle symptomer eller bivirkninger med helseteamet ditt. De kan skrive ut medikamenter og/eller foreslå andre løsninger som er effektive til å håndtere slike problemer.

Overvåkning og prøver mens du tar venetoklaks:

Mens du tar venetoklaks, vil legeteamet ditt overvåke deg for mulige bivirkninger og sjekke responsen din på behandlingen. Det vil bli tatt regelmessige blodprøver for å følge blodtelling (CBC), og også funksjonen til andre organer (som nyrer og lever).

Venetoklaks er ikke godkjent av FDA, og er ikke støttet av NCCN® eller konsensuspanelet til IWMF som behandlingsalternativ for WM. Det finnes ingen støttende prospektiv data som har blitt utgitt i tidsskrifter etter å ha blitt kritisk gjennomgått og fagfellevurdert, og det finnes veldig lite informasjon om langsiktige virkninger eller giftigheten til venetoklaks i WM. I tillegg finnes det per i dag ingen svar på spørsmål som kan oppstå i forbindelse med slike problemer. Derimot har man oppnådd positive resultater i nylige upubliserte kliniske studier av pasienter med WM, som demonstrerte hvordan venetoklaks har potensialet til å bli en viktig behandling for pasienter med WM.

MERK: Informasjonen i dette faktabladet er ment til hjelp og opplæring, men det har ikke vært gjennom noen godkjenning i IWMF og er ikke ment å erstatte profesjonell medisinsk hjelp. IWMF vil gjerne takke Dr. Jorge J. Castillo, Dana Farber Cancer Institute, for gjennomgangen av dette faktabladet.

Dette faktabladet for venetoklaks ble gjort mulig ved hjelp av finansiering fra International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation gjennom donasjoner fra IWMF-felleskapet av pasienter og pleiere. Vi setter stor pris på alle donasjoner til IWMF på www.iwmf.com

Tilpasset fra nettsiden til Chemocare www.chemocare.com, sponset av Cleveland Clinic, og BC Cancer Drug Manual® www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual.