

（维奈托克）

通用名： Venetoclax（维奈托克）

别名： ABT-199, GDC-0199, RG7601

商品名： Venclexta™, Venclexto™, Venclyxto™

## 药物类型：

Venetoclax（维奈托克）是一种靶向疗法和抗肿瘤药，也是 BCL-2（B 细胞淋巴瘤-2）拮抗剂（有关更详细的解释，请参阅下方的 **Venetoclax（维奈托克）的作用原理**）。欲了解更多有关靶向疗法及 B 细胞信号通道抑制剂的详情，敬请浏览 <https://iwmf.com/publications/>，查看 IMWF 治疗选择指南，内含有关这些药物的解释。

## Venetoclax（维奈托克）的作用原理及该药治疗的疾病：

每种靶向治疗各有些许差异，但都会干扰癌细胞生长、分裂、修复、死亡和/或与其他细胞交流的能力。研究人员发现了癌细胞不同于正常细胞的具体特征。这些研究信息是用于开发一种靶向疗法，其在攻击癌细胞时极少或不会损害正常细胞，从而减少副作用。

正常细胞在存活一段时间后，会经过被称为细胞凋亡的流程而死亡。正常的细胞凋亡确保细胞总数（“细胞群”）维持恰当的数量，而不会产生过多细胞。在某些癌症中，细胞凋亡被延迟了。如果癌细胞在该凋亡的时候没有凋亡，那身体就无法摆脱它们。结果就是导致癌细胞过多。

细胞凋亡是一个微妙的平衡。人们不希望细胞过多或过少。为了最完美地调节细胞凋亡的恰当水平，正常细胞会产生调节蛋白，有的会提高细胞凋亡率，有的会降低细胞凋亡率。这些调控细胞的存在数量必须恰到好处。降低细胞凋亡的正常细胞蛋白之一就是 BCL-2。当 BCL-2 数量过多，细胞凋亡率降低，结果就是导致细胞数量过多。

在包括华氏巨球蛋白血症（WM）等癌症中，癌细胞含有过多的 BCL-2。过多的 BCL-2 造成细胞凋亡率过低，导致 WM 细胞群过高。如果 BCL-2 能有所降低或失活，应能恢复细胞凋亡的正常水平，并减少大量的 WM 细胞群。

Venetoclax（维奈托克）是一种小分子靶向疗法，能够拮抗 BCL-2，从而恢复并促进 WM 细胞的凋亡。Venetoclax（维奈托克）能够进入 WM 细胞并与 BCL-2（一种抗凋亡蛋白）结合。Venetoclax（维奈托克）通过阻断 BCL-2 来恢复癌细胞的正常凋亡。

一些研究表明，与健康患者相比，WM 患者的 B-细胞和浆细胞中的 BCL-2 均被过表达。此外，无论 MYD88 或 CXCR4 突变状态如何，WM 患者都存在 BCL-2 过表达，这表明了一种独立的病理生理机制。

Venetoclax（维奈托克）获得了美国食品和药物管理局 (FDA) 的批准，用于治疗慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 以及急性骨髓性白血病 (AML) 患者。需要注意的是，如果一种药物被批准用于一种用途，那么在医生认为该药可能有帮助的情况下，他们可以选择使用这种药物治疗其他疾病。这被称为“以说明书标明以外的用途”使用药物，关于仅用 Venetoclax（维奈托克）或与 Ibrutinib（依鲁替尼）联合使用治疗 WM 患者的临床试验仍在进行中。

许多 WM 疗法未获得治疗 WM 的 FDA 正式批准，比如 Rituximab（利妥昔单抗）、Bortezomib（硼替佐米）、Carfilzomib（卡非佐米）和 Bendamustine（苯达莫司汀）。然而，这些疗法的使用得到了前瞻性数据的支持，经过了全面审查，已发表在同行评审的期刊上，并被纳入作为 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 指南和国际华氏巨球蛋白血症研讨会共识专家组指南的一部分。尽管 Venetoclax（维奈托克）并非 NCCN® 指南中的首选方案，但它被列为经治 WM 患者的其他推荐方案之一（NCCN 指导原则，2022 年第 2 版，2021 年 12 月 7 日）。

Venetoclax（维奈托克）已在复发性/难治性 WM 的多中心、前瞻性的 II 期试验中开展了研究，显示了前景光明的结果，总缓解率为 84%，重大缓解率为 81%，以及十分良好的部分缓解率为 19%。难治性 WM 的反应率低于复发性的 WM（分别为 50% 及 95%）。中位随访时间为 33 个月，无进展生存期为 30 个月。（请前往 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12102> 查看缓解分类的定义）。值得注意的是 CXCR4 能够降低 Ibrutinib（依鲁替尼）的缓解效果，但并不影响治疗缓解效果或无进展生存期。唯一反复出现的严重和不良副作用是中性粒细胞减少症，即中性粒细胞数量低于正常水平（45%）。中性粒细胞是一种可抵抗细菌感染的白细胞。该副作用包括一次发热性中性粒细胞减少症，其特点是发热与中性粒细胞减少症同时发生。在研究过程中，32 名患者中并无死亡报告。在这场临床试验中途，发现 Venetoclax（维奈托克）对以前接受过治疗的 WM 患者是一种积极和可耐受的治疗方法，无论以前是否接触过 BTK 抑制剂，如 Ibrutinib（依鲁替尼）、Acalabrutinib（阿卡替尼）或 Zanubrutinib（赞鲁替尼）。未曾出现与 Venetoclax（维奈托克）治疗相关的临床肿瘤溶解综合征（见下文 Venetoclax（维奈托克）副作用下的解释）、免疫球蛋白 M 偏高、神经病变、继发性癌症或心律失常（一种心脏跳动不规则或异常的情况）。

基于 Ibrutinib（依鲁替尼）和 Venetoclax（维奈托克）联合治疗 CLL 患者时观察到的有前景的结果，已开始在 MYD88 突变的初治 WM 患者中使用该联合治疗的 II 期研究。两种药物均在两年内给药，随访期为 4 年。预期结果是，这种组合将消除骨髓中的大多数恶性肿瘤细胞，并产生治疗缓解效果，可让患者长期中断治疗。

第二代 BCL-2 抑制剂正在开发中。

## Venetoclax (维奈托克) 给药方式:

Venetoclax(维奈托克)是一种单药疗法(使用一种药物),对以前接受过治疗的WM患者采用剂量递增的给药方式,最高可达800毫克,每天一次。它是口服片剂,摄入后5-8小时内达到最高浓度。这些片剂应整片吞服,每天一次,在进餐时随水服用,因为食物可以增加生物利用度。为了减少潜在的副作用,在数周内以递增剂量进行Venetoclax(维奈托克)给药。Venetoclax(维奈托克)以10 mg、50 mg和100 mg片剂供应。片剂不得压碎、切割或溶于水中,因为这可能会导致Venetoclax(维奈托克)的血浆浓度降低达50%。应在室温下储存。若无医生建议,患者切勿改变剂量或停止服用。每天应于大概相同的时间给药。如果漏服药物的时间不足八小时,请立即服用漏服的Venetoclax(维奈托克),然后照常服用下一剂。如果漏服Venetoclax(维奈托克)的时间超过八小时,请等待(勿服用Venetoclax(维奈托克)),并按正常时间服用下一剂Venetoclax(维奈托克)。一天内切勿服用超过一剂的Venetoclax(维奈托克)。如果一次服用过量药物,请马上致电医疗保健专业人士、毒药控制中心或急诊室。服用Venetoclax(维奈托克)时,请勿喝柚子汁、吃柚子、吃塞维利亚柑橘(常用于制作果酱)或吃杨桃。这些食品可能会增加您血液中的Venetoclax(维奈托克)含量。其他药物相互作用包括:唑类抗真菌药物、康尼伐坦、克拉霉素、蛋白酶抑制剂、红霉素、环丙沙星、地尔硫卓、决奈达隆、维拉帕米、胺碘酮、阿奇霉素、卡托普利、卡维地洛、环孢菌素、非洛地平、槲皮素、奎尼丁、雷诺嗪、替格瑞洛、利福平、卡马西平、苯妥英、利福平、圣约翰草、波生坦、依法韦仑、依曲韦林、莫达非尼、萘夫西林、依维莫司和雷帕霉素。这些药物不应与Venetoclax(维奈托克)同时服用。如果华法林和Venetoclax(维奈托克)同时服用,则建议增加国际标准化比率(INR)的监测频率,以监测因华法林引起的出血或其他毒性增加。如果必须同时服用Venetoclax(维奈托克)和地高辛,则应在服用Venetoclax(维奈托克)前至少六小时服用地高辛。

开具Venetoclax(维奈托克)的量取决于许多因素,包括总体健康状况、其他健康问题、绝对中性粒细胞计数(ANC)或您正在服用的其他药物。用药剂量与给药方案由医生决定。

## Venetoclax (维奈托克) 副作用:

Venetoclax(维奈托克)的副作用及其严重程度取决于给药剂量。高剂量可能会引发更严重的副作用。大多数患者不会出现下列所有副作用。副作用的发作时间、持续时间以及严重程度通常可以预测。副作用大多具有可复性,并于治疗停止时消失。副作用的存在与否与药物疗效并无关联。

下述副作用在服用Venetoclax(维奈托克)的患者中很常见(在超过30%的患者中出现):会增加感染风险的低白细胞计数,如肺炎、血液感染(败血症)、腹泻和恶心。

较罕见的副作用如下(在约10-29%的患者中出现):贫血、血小板减少(增加出血风险)、上呼吸道感染(感冒症状)、疲劳、血钾含量偏高或偏低、发热、呕吐、头痛、血液中磷酸盐含量偏高、便秘、咳嗽、肿胀、背痛、发热(体温升高或发烧)和肺炎。

肿瘤溶解综合征是Venetoclax(维奈托克)的一种严重但罕见的副作用,通常发生在治疗开始后的24-48小时内,并且可能由于治疗而发生。通过治疗,大量癌细胞被迅速杀死。这些细胞释放尿酸、钾和磷

到血液中，可能会导致肾衰竭。必须谨慎预防肿瘤溶解综合征。在服用 Venetoclax (维奈托克) 时，请每 24 小时饮用二至三夸脱的流质，特别是在第一次给药前的 48 小时、第一次给药的当天以及剂量增加时，除非医疗保健团队另有指示。如果您无法排尿或有异常症状，务必立即告知医疗服务人员。

## 在开始服用该药前，有哪些事情需要告诉医疗服务人员？

在开始 Venetoclax (维奈托克) 治疗前，请确保您的医疗服务人员了解您正在服用的其他药物。他们需要知道您是否有以下情况：痛风，血液中尿酸水平高，肾脏疾病，肝脏疾病，血液中钾、磷或钙的水平偏低或偏高，对 Venetoclax (维奈托克)、其他药物、食物、染料或防腐剂有异常或过敏反应。未经医生准许，在服用 Venetoclax (维奈托克) 时，请勿接受任何形式的免疫接种或疫苗接种。对疫苗的免疫应答可能会因 Venetoclax (维奈托克) 减弱。由于增强疫苗不良反应的风险，在治疗前、治疗中或治疗后，不应接种减毒活疫苗直至 B 细胞恢复。

针对男性和女性：在服用 Venetoclax (维奈托克) 时，请采用避孕措施，切勿怀孕（怀孕），因为该药物可能对胎儿有害。建议在治疗期间和治疗后至少一个月内采取屏障避孕法，例如避孕套等。请与您的医生讨论治疗结束后何时可以安全怀孕。服用本药时切勿母乳喂养，因为药物可能会分泌到母乳中。

Venetoclax (维奈托克) 可能会导致男性生育问题。这可能会影响男性的生育能力。如果担心生育问题，请咨询医疗服务人员。若有任何不寻常症状，请务必随时告知您的医疗服务人员。

## 何时联系您的医生或医疗服务人员：

若出现以下任何症状，无论白天或夜晚，请立即联系您的医生或医疗服务人员：发烧到 38 °C (100.5 °F) 及以上或者发冷（两者都可能是感染征兆）。

如发现以下任何症状，请于 24 小时内联系您的医疗服务人员：恶心（干扰进食能力且服用处方药后未症状缓解）、呕吐、腹泻（24 小时内发作 4-6 次）、24 小时无法进食（因恶心以外的原因导致）或饮水或有脱水症状：疲劳、口渴、口干、尿液减少和色深、头晕、眼白变黄、感染症状（咳嗽且无粘液、流鼻涕、小便灼热、发红或肿胀、伤口或切口部位形成脓）、干扰日常生活活动（淋浴、洗澡、做饭等）的疲劳、肿胀、任何异常出血或瘀伤的体征、大便呈黑色、焦油样或带血、尿中带血或月经出血量大。

## 服用 Venetoclax (维奈托克) 期间的自我照护技巧：

由于感染风险可能增加，请尽量避免与人群或感冒患者接触；若有发烧或任何其他感染征兆，请立即告知您的医疗服务人员。勤洗手。请勿触摸您的眼睛或鼻子内侧，除非您刚刚洗过手且与此同时没有触碰过其他任何东西。

如果受到恶心症状困扰，请按照医疗保健团队的医嘱服用止吐药物，并且少食多餐。吸食糖锭和咀嚼口香糖也可能有帮助。

在安排牙科预约或手术之前，请联系您的医疗团队。

使用电动剃须刀，以最大程度减少出血。避免从事有身体接触的体育项目或可能导致受伤的活动。



避免在太阳下暴晒。涂防晒系数 (SPF) 为 15 (或以上) 的防晒霜, 并穿着防护衣。充分休息, 保持良好营养。与您的医疗保健团队讨论所有症状或副作用。他们可为您开具药物并/或提供有效处理此类问题的其他建议。

## 服用 Venetoclax (维奈托克) 期间的监测和测试:

在服用 Venetoclax (维奈托克) 期间, 您的医疗团队将监测副作用并检查对治疗的反应。您还要定期验血, 以监测全血球计数 (CBC) 以及其他器官的功能 (比如肾脏和肝脏)。

## 鸣谢

IWWMF 感谢华氏巨球蛋白血症国际研讨会 (IWWM) 和国家综合癌症网 (NCCN®) 对本文所讨论且已发布的治疗指南所做出的重大贡献。IWWMF 感谢 Dana Farber 癌症研究所的 Jorge J. Castillo 医学博士审阅本说明书。

## 关于 IWWMF

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWWMF) 是由患者出资和志愿者领导的非营利性 501 (c) (3) 组织, 其重要愿景是“让世界没有华氏巨球蛋白血症 (WM)”, 其使命是“致力于研究治愈疗法的同时, 给予每一位华氏巨球蛋白血症 (WM) 病友支持和教育。”

如需了解有关华氏巨球蛋白血症的详细信息和

IWWMF 及其附属组织提供的服务与支持, 请参见我们的网站 [www.iwwmf.com](http://www.iwwmf.com)。

IWWMF 依靠捐款来持续完成其使命, 我们欢迎您的支持。基金会业务办事处位于 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238。您可通过致电 941-927-4963、传真 941-927-4467 或发送电子邮件到 [info@iwwmf.com](mailto:info@iwwmf.com) 联系办事处。

本文中提供的信息仅用于教育用途。其并不意味着可以替代专业医疗建议。患者若使用文中所提供的信息, 应向拥有 WM 治疗经验的专业医疗专科医生进行完整咨询, 并接受医疗照护。我们不鼓励患者在未告知自己专科医生的情况下, 使用本文中包含的任何信息。

版权所有© 国际华氏巨球蛋白血症基金会

2022 年 1 月

改编自 Chemocare 网站 [www.chemocare.com](http://www.chemocare.com) (由 Cleveland Clinic 提供赞助支持) 以及 BC Cancer Drug Manual®

[www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual](http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual)。