

(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) -antagonisti (katso tarkempi selitys kohdasta **Venetoklaksin toimintaperiaate**). Lisätietoja kohdennetuista hoitomuodoista ja B-solujen signaloinnin estäjistä on IWMMF:n hoitovaihtoehtoja käsittelevässä oppaassa, johon sisältyy näiden lääkkeiden selitykset (<https://iwmf.com/publications/>).

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 vahingoittaen normaaleja soluja vain vähän tai ei lainkaan, mikä johtaa vähäisiin haittavaikutuksiin.

Normaalit solut elävät tietyn ajan, minkä jälkeen ne kuolevat. Tätä kutsutaan apoptoosiksi. Normaali apoptoosi varmistaa, että solujen määrä ("populaatio") on juuri sopiva. Joissain syövässä solukuolema (apoptoosi) viivästyy. Jos syöpäsolut eivät kuole oikeaan aikaan, keho ei pääse niistä eroon. Tällöin syöpäsoluja on liikaa.

Solukuolemassa (apoptoosissa) on kyse herkästä tasapainosta. Soluja ei saa olla liikaa eikä liian vähän. Normaaleissa soluissa on solukuoleman tasoa sääteleviä proteiineja, jotka lisäävät tai vähentävät solukuolemaa. Näitä säätelyproteiineja on oltava juuri oikea määrä. Yksi normaaleista solukuolemaa (apoptoosia) vähentävistä soluproteiineista on BCL-2. Kun BCL-2-proteiinia on liikaa, solukuolema vähenee, jolloin solujen määrä kasvaa liian suureksi.

Joissain syövässä, kuten WM:ssä, syöpäsoluissa on liikaa BCL-2-proteiinia. BCL-2-proteiinin liiallinen määrä vähentää solukuolemaa, mikä johtaa liian suureen WM-solupopulaatioon. Jos BCL-2-proteiinia voitaisiin vähentää tai inaktivoida, sopiva solukuoleman taso voitaisiin palauttaa ja suurta WM-solupopulaatiota voitaisiin pienentää.

Venetoklaksi on pienimolekyylinen kohdennettu hoitomuoto, joka antagonisoi BCL-2-proteiinia palauttaen ja edistäen näin WM-solujen apoptoosia (solukuolemaa). Venetoklaksi voi tunkeutua WM-soluun ja sitoutua antiapoptoottiseen BCL-2-proteiiniin. Venetoklaksi palauttaa syöpäsolujen normaalin apoptoosin (kuoleman) estämällä BCL-2-proteiinin.

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-potilailla

riippumatta MYD88- tai CXCR4-mutaatiotilasta, mikä viittaa riippumattomaan patofysiologiseen mekanismiin.

Venetoklaksilla on Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksyntä kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL), pienilymfaattista lymfoomaa (AML) ja akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoitoon. 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.

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®) ohjeita sekä kansainvälisen Waldenströmin makroglobulinemian työpajan konsensuspaneelin ohjeita. Vaikka venetoklaksia ei ole luokiteltu NCCN®:n ohjeissa suositeltavaksi hoitomuodoksi, se on yksi suositelluista hoitomuodoista aiemmin hoidetuille WM-potilaille. (NCCN:n ohjeet, versio 2.2022, 7.12.2021).

Venetoklaksia on tutkittu uusiutunutta/refraktorista WM:ää koskevassa prospektiivisessä vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa, jossa se on osoittanut lupaavia tuloksia: vasteen saaneiden potilaiden määrä oli 84 %, huomattava hoitovaste oli 81 % ja erittäin hyvä osittainen hoitovaste oli 19 %. Huomattava hoitovaste oli alhaisempi refraktorisessa sairaudessa verrattuna uusiutuneeseen sairauteen (50 % vs. 95 %). Seuranta-ajan mediaani oli 33 kuukautta ja taudin etenemismatkaa oli 30 kuukautta. (Näiden vasteluokkien määritelmät löytyvät osoitteesta <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12102>). Erytyisesti CXCR4-mutaatiot, jotka voivat vähentää ibrutinibivastetta, eivät vaikuttaneet hoitovasteeseen tai etenemismatkaan. Ainoa toistuva vakava ja ei-toivottu haittavaikutus oli neutropenia, normaalia pienempi määrä neutrofiilejä (45 %). Neutrofiili on valkosolu, joka auttaa torjumaan bakteeri-infektiota. Tähän haittavaikutukseen sisältyi yksi kuumeinen neutropeniajakso. Tutkimuksen aikana yksikään 32 potilaasta ei kuollut. Tämän kliinisen tutkimuksen puolivälissä venetoklaksin havaittiin olevan aktiivinen ja siedetty hoitomuoto aiemmin hoidetuilla WM-potilailla, riippumatta aiemmasta altistumisesta BTK-estäjille, kuten ibrutinibile, acalabrutinibile tai zanubrutinibile. Venetoklaksi-hoitoon ei liittynyt kliinistä tuumorilyysioireyhtymää (katso selitys kohdasta **Venetoklaksin haittavaikutukset**), immunoglobuliini M:n aktivoitumista, neuropatiaa, sekundaarisia syöpiä tai sydämen rytmihäiriöitä (sydän lyö epäsäännöllisellä tai epänormaalilla rytmillä).

Ibrutinibin ja venetoklaksin yhdistelmällä hoidetuilla KLL-potilailla saatujen lupaavien tulosten perusteella on aloitettu vaiheen 2 tutkimus, jossa käytetään tätä yhdistelmää aiemmin hoitamattomilla WM-potilailla, joilla on MYD88-mutaatio. Molempia lääkkeitä annetaan kahden vuoden ajan ja seuranta-aika on neljä vuotta. Tämän yhdistelmän toivotaan eliminoivan suurimman osan luuytimen pahanlaatuisista soluista ja johtavan hoitovasteeseen, joka voi mahdollistaa potilaalle pitkäaikaisen hoitotauon. Toisen sukupolven BCL-2-estäjät ovat nyt kehitteillä.

Venetoklaksin antotapa:

Venetoklaksi annetaan monoterapiana (yksi lääke) kasvavina annoksina, enintään 800 mg kerran vuorokaudessa aiemmin hoidetuille WM-potilaille. Se on suun kautta otettava tabletti, jonka pitoisuushuippu on 58 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. Venetoklaksi on saatavilla 10 mg, 50 mg ja 100 mg tabletteina. 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 ilman lääkärin määräystä. 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 kahdeksan tuntia, odota (älä ota venetoklaksiä) ja ota seuraava venetoklaksiannos normaaliin aikaan. Ota päivässä vain yksi venetoklaksiannos. Ota välittömästi yhteyttä terveydenhuoltopalveluiden tarjoajaan, myrkytystietokeskukseen tai ensiapuun, 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 veressä.** 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, fenytoiini, mäkikuisma, bosentaani, efavirentsi, 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 venetoklaksiä on käytettävä samanaikaisesti digoksiinin kanssa, digoksiini on otettava vähintään kuusi tuntia ennen venetoklaksiä.

Määrätyn venetoklaksin määrä riippuu monista tekijöistä, kuten yleisestä terveydentilastasi, muista terveysongelmista, absoluuttisesta neutrofiilimäärästä (ANC) tai muista käyttämistäsi lääkkeistä. 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 infektoriskiä, kuten keuhkokuumetta, veri-infektio (sepsis), ripuli ja pahoinvointi.

Seuraavat eivät ole niin yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy noin 1029%: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 (TLS) 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.**

Mitä minun tulee kertoa terveydenhuoltopalveluiden tarjoajalleni ennen tämän lääkkeen käyttämistä?

Muista kertoa terveydenhuoltopalveluiden tarjoajallesi kaikista käyttämästäsi lääkkeistä ennen venetoklasihoidon aloittamista. Kerro, jos sinulla esiintyy jotakin näistä: kihti, veren korkea virtsahappopitoisuus, munuaissairaus, maksasairaus, veren alhainen tai korkea kalium-, fosfori- tai kalsiumpitoisuus, epätavallinen tai allerginen reaktio venetoklaksille, muille lääkkeille, elintarvikkeille, väriaineille tai säilöntäaineille. Älä vastaanota venetoklasihoidon aikana minkäänlaista immunisointia tai rokotusta 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.

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.

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 (46 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.) häiritsevä väsymys, turvotus, epätavallinen verenvuoto tai mustelmat, musta, tervainen tai verinen uloste, verinen virtsa tai voimakas kuukautisvuoto.

Itsehoitovinkkejä venetoklaksin käytön aikana:

Tartuntariski saattaa olla kohonnut, joten pyri välttämään väkijoukkoja tai flunssaisia ihmisiä, ja ilmoita kuumeesta tai muista infektion merkeistä välittömästi terveydenhuoltopalveluiden tarjoajillesi. 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:

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

Tunnustukset

IWMMF antaa tunnustusta Waldenströmin makroglobulinemian kansainvälisten työpajojen (IWWW) ja National Comprehensive Cancer Networkin (NCCN®) tärkeälle työlle tässä pakkausselosteessa mainittujen hoito-ohjeiden laatimisessa. IWMMF antaa tunnustusta tri Jorge J. Castillolle (Dana-Farber Cancer Institute) tämän pakkausselosteen tarkistamisesta.

Tietoa IWMMF:stä

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMMF) on potilaiden perustama ja vapaaehtoisten johtama voittoa tavoittelematon 501(c)(3) järjestö, jolla on tärkeä visio, "Maailma ilman Waldenströmin makroglobulinemiaa", ja jonka tehtävänä on "tukea ja opettaa Waldenströmin makroglobulinemiaan (WM) sairastuneita ja edistää mahdollisuuksia löytää parantava hoito".

Lisätietoja Waldenströmin makroglobulinemiasta sekä

IWMMF:n ja sen sidosorganisaatioiden tarjoamista palveluista ja tuesta löytyy verkkosivuiltamme osoitteesta www.iwmmf.com.

IWMF:n toiminnan jatkaminen on riippuvainen lahjoituksista, joten kiitämme antamastanne tuesta. Säätiön toimisto on osoitteessa 6144 Clark Center Ave., Sarasota, FL 34238. Säätiöön voit ottaa yhteyttä puhelimitse 941-927-4963, faksilla 941-927-4467 tai sähköpostilla info@iwmf.com.

Tämän julkaisun tiedot on tarkoitettu vain koulutusmateriaaliksi. Ne eivät korvaa ammattimaista lääkärinhoitoa. Potilaan on käytettävä tietoja yhteistyössä ja hoitosuhteessa pätevän lääketieteen asiantuntijan kanssa, jolla on kokemusta WM:n hoidosta. Emme suosittele potilaita käyttämään tämän julkaisun tietoja kertomatta siitä lääkärilleen.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Tammikuu 2022

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.