

# VENCLEXTA® FC TABLET 唯可來膜衣錠

## Venetoclax

10mg, 50mg, 100mg /tab

專業人員版 | 洪維宏藥師撰 方麗華藥師審

### 常見適應症 (藥物於 2016 年 FDA 允許上市)

- 藥物歷史故事：BCL2 源自於 1984 年在賓州大學醫學院 Croce 教授的實驗室確定為 B 細胞淋巴瘤濾泡變異型病人攜帶的 t(14;18) 易位斷點區域內的靶標位置，因而得名。因染色體重排發生於 BCL2 啟動子附近的免疫球蛋白重鏈增強子，導致 BCL2 過度表達。BCL2 的發現及其作為 Vaux 的細胞凋亡的抑制功能。在跨不同生物體的細胞死亡機制奠定了基礎。它還預告著一種新的癌症機制的關鍵發現：一些基因會逃脫細胞死亡訊號而不是利用細胞增殖來促進癌症進展，逃脫細胞死亡誘導也認為是癌症的標誌之一。Croce 及其同事回顧了這些早研究，也展示強大的位置選殖策略(positional cloning)是如何在多年後鑑定出第一個已知是癌症發展基礎的 microRNA。他們正研究慢性淋巴細胞白血病 (CLL) 病人中常見的 13q 染色體缺失，這是最常見的人類白血病，也正在尋找這難以捉摸的癌症候選基因。對 CLL 標本的分析使他們能夠將缺失範圍縮小到 30kb 區域，令人失望的是，該區域不包含任何蛋白編碼基因。然而，該區域包含一組兩個 microRNA，即 miR-15a 和 miR-16，他們將注意力集中在這兩個 microRNA 上。當他們發現 BCL2 被列為 miR-15/-16 的首要預測目標時，它立即被選為參與 B 細胞轉化成蛋白質。事後證明，在超過 70% 的 CLL 中觀察到的 BCL2 過表達主要是由 miR-15/-16 的缺失引起的。2016 年 FDA 批准 BCL2 標靶藥物 venetoclax 用於治療難治性的 CLL。並提出重要問題 miR-15 與-16 在 CLL 是否可以與 BCL2 標靶藥物聯合使用，以及 miR-15/-16 本身的調節是否可能在未來轉化為針對 CLL 的潛在藥物方法。(Cell Death Differ. 2018 Jan; 25(1): 7–9.)
- 急性骨髓白血病(AML)：用於治療 75 歲以上的新診斷 AML (聯合 azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine 或患有無法使用強化誘導化療共病的患者。(2020)

- 慢性淋巴細胞白血病/小淋巴細胞淋巴瘤：治療成人慢性淋巴細胞白血病或小淋巴細胞淋巴瘤。(2019)

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Relapsed or refractory adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) with del(17p)	Single arm. phase 2 study Venetoclax( n=107)  The lancet oncology 17.6 (2016): 768-778.	ORR : 79% CR 8% PR 69% Grade ¾ AEs: Neutropenia, thrombocytopenia, Anemia, Infections, Metabolism and nutrition disorders	Venetoclax once daily with a weekly dose ramp-up schedule (20, 50, 100, 200, 400 mg) over 4–5 weeks.
Previously untreated adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Randomized Control Trial: phase 3 study (CLL14 trial) venetoclax in combination with obinutuzumab (VEN+G,n= 216) versus obinutuzumab in combination with chlorambucil (GClb, n=216)  N Engl J Med. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236	VEN+G vs GClb ORR : 85%vs 71%, p=0.0007 PFS at 24 months : 88.2% vs 64.1% Grade ¾ AEs: neutropenia, thrombocytopenia, anemia, pneumonia, sepsis	Obinutuzuma b IV for 6 cycles 100 mg on d1 and 900 mg on day2 (or 1000 mg on day1) ; 1000 mg on d8, d15 of cycle 1 ; 1000 mg on d1 of cycles 2-6.  venetoclax on day22 of cycle 1, starting

			with a 5-week dose ramp-up (1 week each of 20, 50, 100, and 200 mg, then 400 mg qd for 1 week), 400 mg qd until completion of cycle 12. Totally 12 cycles. 28 days/ cycle
Previously untreated patients with confirmed AML who were ineligible for standard induction therapy	<p><u>Randomized Control Trial: phase 3 study (VIALE-A trial)</u></p> <p>venetoclax + azacitidine (VEN+AZA, n=286) vs placebo+azacitidine (AZA, n=145).</p> <p>N Engl J Med 2020; 383(7):617-629.</p>	<p>VEN+AZA vs Placebo+AZA</p> <p>OS: 14.7 vs 9.6 months, p&lt;0.001</p> <p>mEFS: 9.8 vs 7 months, p&lt;0.001</p> <p>CR+CRi: 66.4% vs 28.3%, p&lt;0.001</p> <p>Grade 3/4 AEs: febrile neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia</p>	<p>Venetoclax 100 mg on day 1 and 200 mg on day 2; on day 3, the target dose of 400 mg was reached and continued until day 28. Azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> on D1 to D7</p>

<p>Previously untreated patients with confirmed AML who were ineligible for standard induction therapy</p>	<p><u>Randomized Control Trial: phase 3 study (VIALE-C trial)</u> venetoclax + Low dose Ara-C(VEN+LDAC, n=143) vs placebo + Low dose Ara-C (LDAC, n=68).</p> <p>Blood 135.24 (2020): 2137-2145.</p>	<p>VEN+LDAC vs placebo +LDAC Median OS 8.4 vs. 4.1 months, p = 0.040 mEFS: 4.7 vs 2.0 months, p= 0.002 CR+CRi: 48.3% vs 13.2%, p&lt;0.001 Grade 3/4 AEs: febrile neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea, nausea and vomiting</p>	<p>Venetoclax 100mg on d1, 200 mg d2, 400 mg on d3, 600 mg d 4–28 of cycle 1 and daily in all subsequent 28-day cycles. All patients received LDAC (20 mg/m<sup>2</sup> SC) on days 1–10 of each 28-day cycle.</p>
--	---	--	--

\* PFS: progression free survival; ORR: overall response rate; CR: complete response; PR: partial response; mEFS: median event free survival; CR+CRi: complete remission or complete remission with incomplete hematologic recovery

### 作用機轉

細胞會因為受到損傷而進行細胞凋亡，BCL-2 蛋白會抑制細胞的凋亡，急性淋巴白血病或慢性淋巴白血病，是因為過度表現 BCL-2 蛋白而使細胞不會死亡，造成化學治療的抗藥性。Venetoclax 能夠直接抑制 BCL-2 蛋白，恢復細胞凋亡的路徑，讓癌細胞自然凋亡或增加化學治療的效果。

### 致吐性及骨髓方面副作用

- 低致吐風險 ( 低於10%的病人會發生嘔吐)
- 骨髓抑制程度：  
貧血 ( 33% - 71% ; ≥3 級 : 18% - 26% )

白血球減少症 ( 89% ; 3/4 級 : 42% ; 4 級 : 11% )

淋巴細胞減少症 ( 11% - 74% ;  $\geq 3$  級 : 7% - 40% ; 4 級 : 9%)

嗜中性球減少症 ( 50% - 87% ;  $\geq 3$  級 : 45%- 63% ; 4 級 : 33% )

血小板減少症 ( 29% 至 64% ) ;  $\geq 3$  級 : 20% - 31% ; 4 級 : 15%)

## 注意事項及常見副作用

1. 心血管系統：水腫(22%)
2. 中樞神經系統：頭暈 ( 14% )、疲勞 ( 32% )、頭痛 ( 18% )
3. 胃腸道消化系統：腹痛 ( 18% )、便秘 ( 16% )、腹瀉 ( 43% )、噁心 ( 42% )、口腔炎 ( 13% ; 等級 $\geq 3$  :  $< 1\%$  )、嘔吐 ( 16% )。目前藥物都可以減緩減緩這些副作用。上述許多胃腸道症狀有藥物可幫助緩解。藥物的調整，都可達有效的症狀控制。
4. 內分泌與代謝系統：高血糖 (67%)、高鉀血症 (59%)、低白蛋白血症 (49%)、低鈣血症 (87%)、低鈉血症 (40%)、低磷血症 (45%)。醫師會抽血檢測電解質，進行補充。
5. 肝臟系統：血清天冬氨酸轉氨酶升高 (GOT/GPT) ( 53% )。停藥可恢復。
6. 神經肌肉和骨骼：關節痛 (12%)、肌肉骨骼疼痛 (29%)
7. 呼吸系統：咳嗽 ( 22% )、呼吸困難 ( 13% )、下呼吸道感染 ( 11% )、肺炎 ( 14% )、上呼吸道感染 ( 36% ) 若有出現呼吸狀況比過去要差的情況或異常，請立即告知醫師。
8. 皮膚系統：紅疹(18%)
9. 其他副作用：發燒(18%)、腫瘤溶解症後群 (5 週劑量調升期 2%)、敗血症 (5%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

## 劑量調整

- 功能調整
  - 肌酸酐清除率(CrCl) >15 mL/minute：不需要調整劑量
  - 肌酸酐清除率(CrCl) <15 mL/minute、末期腎臟病：仿單無建議劑量，洗腎可能不會影響。推理: venetoclax Vd 大及高蛋白結合率。洗腎很難洗出。
- 肝功能不全
  - 輕、中度(Child-Pugh class A、B)：不需要調整劑量
  - 重度(Child-Pugh class C)：降低 50%劑量並監測副作用
- 依據副作用調整

急性骨髓性白血病 (AML)		
於治療期間頻繁監測血球數目直到血球恢復，依狀況決定是否中斷治療		
第四級嗜中性球低下(無論有無發燒)、第四級血小板低下	發生於完全緩解(remission)之前	給予支持性治療，包含抗感染藥物跟白血球生成素，不中斷治療，需要時建議進行骨髓檢查。
	第一次發生於達到完全緩解(remission)後且持續時間>7 天	延遲下一週期之治療直到副作用降回第二級以下，給予支持性治療，包含抗感染藥物跟白血球生成素。
	再次發生於達到完全緩解(remission)後且持續時間>7 天	延遲下一週期之治療直到副作用降回第二級以下，重新開始時將治療長度減少 7 天 (如將 28 天療程減至 21 天)，給予支持性治療，包含抗感染藥物跟白血球生成素。
第三到四級非血液學副作用	若支持性療法無效，請暫停 venetoclax 直到副作用恢復至 1 級以下	

## 慢性淋巴性白血治療( CLL)

- 因藥物副作用需中斷治療或降低劑量。
- 對在劑量上升期間且停藥超過 1 週或完成上升期藥物劑量後，停藥超過 2 週病人。重新評估在發生腫瘤溶解症候群的風險（以確定是否需要降低劑量，重新開始）。

腫瘤溶解症候群	檢驗數值懷疑腫瘤溶解症候群	暫時中斷隔天的治療，若狀況在 24-48 小時內緩解，以原劑量重新開始治療；若狀況持續 >48 小時，則降低劑量。
	臨床腫瘤溶解症後群 (腎衰竭、心律不整、癲癇發作)	暫停治療直到副作用緩解，重新開始時降低劑量。
第三級嗜中性球低下合併發燒或感染、第四級血液學副作用(除了淋巴球低下)	第一次發生	暫停治療直到副作用恢復至第一級以下或原先基礎值，重新開始時以原劑量開始。給予支持性治療，包含抗感染藥物跟白血球生成素。
	後續發生	暫停治療直到副作用恢復至第一級以下或原先基礎值，重新開始時降低劑量。給予支持性治療，包含抗感染藥物跟白血球生成素。
第三到四級非血液學副作用	第一次發生	暫停治療直到副作用恢復至第一級以下或原先基礎值，重新開始時以原劑量開始。
	後續發生	暫停治療直到副作用恢復至第一級以下或原先數值，重新開始時降低劑量。



➤ CLL 降低劑量對照表

原劑量	降低劑量
400 mg	300 mg
300 mg	200 mg
200 mg	100 mg
100 mg	50 mg
50 mg	20 mg
20 mg	10 mg
1. 若病人需要降低劑量至 100 mg 以下 > 兩週，考慮中斷治療。 2. 在劑量在上調期，重新開始治療時可先降低劑量一週，再回到原上調期劑量。	

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
骨髓抑制	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 可能出現嗜中性球減少、血小板低下和貧血。</li> <li>■ 3 級和 4 級嗜中性球低下常見於接受 venetoclax 治療的慢性淋巴細胞白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤 (CLL/SLL) 病人者，無論是作為單一療法還是與 rituximab 或 obinutuzumab 聯合治療。</li> <li>■ 當與 azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine 聯合用於治療急性骨髓白血病 (AML) 時，幾乎所有病人的基礎嗜中性球計數都會惡化；隨後的周期可能會出現嗜中性球低下。</li> </ul>
感染	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 嚴重和致命的感染，包括肺炎和敗血症之風險上升</li> </ul>



<p>腫瘤溶解症候群 (Tumor lysis syndrome , TLS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 在接受 venetoclax 治療的腫瘤負荷高的病人易發生腫瘤溶解症候群，嚴重者包括死亡和因腎功能衰竭需要透析。檢驗值的變化最早可能發生在第一次 venetoclax 給藥後 6 至 8 小時，並且隨著每次劑量的增加而需要及時處理。</li> <li>■ Venetoclax 可能會導致腫瘤容積迅速縮小，因此在治療開始和加速階段（以及 CLL/SLL 治療中斷後重新開始期間）都存在 TLS 風險。</li> <li>■ 高腫瘤負荷、共病症和惡性腫瘤類型、脾腫大都會增加 CLL/SLL 的 TLS 風險。腎功能下降也會進一步增加 TLS 風險。隨著腫瘤負荷的降低，TLS 的風險可能會降低。</li> <li>■ Venetoclax 單藥治療研究中，緩慢調加劑量、TLS 預防和監測都可以降低的 TLS 發生率；在 CLL/SLL 病人，短時間增加藥物劑量（例如在 2 至 3 週）和較高的初始劑量都會導致較高機率的 TLS 和相關併發症的發生率。</li> <li>■ 在開始或加速期，同時使用強或中度 CYP3A 抑制劑或 P-gp 抑制劑可能會增加 TLS 的風險，需要調整 venetoclax 的劑量</li> </ul>
---	--

### 藥物交互作用

- 為 BCRP/ABCG2, CYP3A4 受質 (major), P-glycoprotein/ABCB1 受質 (minor)。
- CYP3A4 抑制劑 (Moderate): 可能增加 venetoclax 濃度，須至少降低 50%劑量，或 CYP3A4 抑制劑停藥後 2-3 天才可使用原劑量 DDI Risk D: Consider therapy modification。
- CYP3A4 抑制劑 (Strong): 可能大大增加 venetoclax 濃度，在 CLL/SLL 病人之劑量調升期與 venetoclax 共同使用為禁忌症。在 AML 病人，通常需要減低劑量至少 75% (Lancet Haematol 2021; 9: 58–72) DDI Risk D: Consider therapy modification

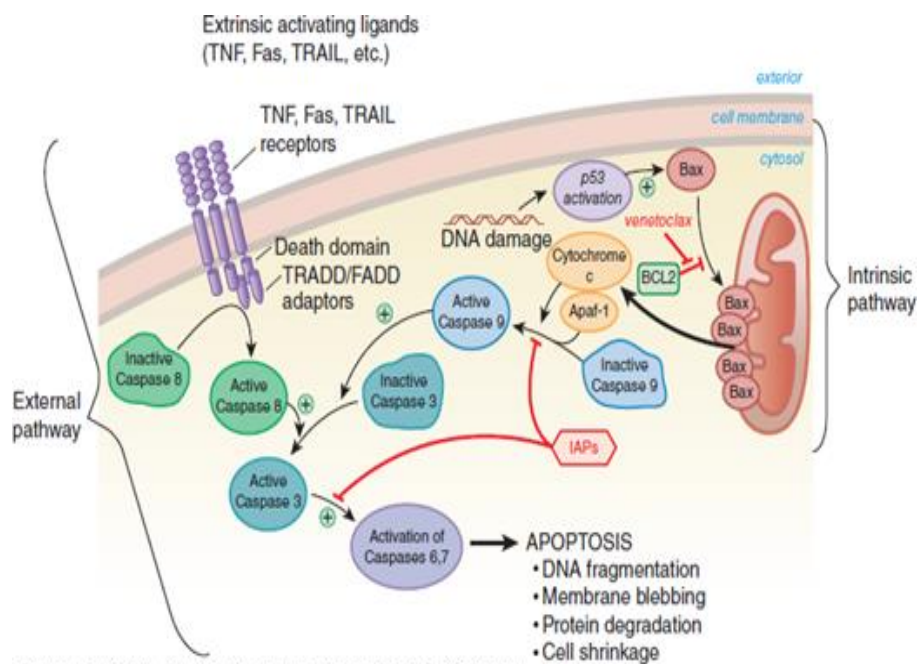
- 常見併用藥物:
  - Strong CYP3A4 inhibitors (Posaconazole : venetoclax 70mg; voriconazole: 100mg)
  - Moderate CYP3A4 inhibitors :lsuvuconazole : venetoclax 200mg
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

## 臨床監測項目

- 全血球計數(CBC with differential)，監測時機: 治療中必須一直監測。
  - 評估腫瘤溶解症後群: 血鉀、血磷、尿酸值、肌酸酐，監測時機: 治療開始前、每次劑量調升後 6-8 小時、達到目標劑量後 24 小時及臨床需要時，
- CLL/SLL 風險評估及臨床監測時機
- 1、低風險(all lymph node <5 cm and absolute lymphocyte count [ALC] <25,000/mm<sup>3</sup>) or 中風險 (any lymph node 5 to <10 cm or ALC ≥25,000/mm<sup>3</sup>): Prior to first dose, 6 to 8 hours, and 24 hours after first 20 mg and 50 mg dose, and prior to each subsequent initial ramp up dose.
  - 2、高風險 (any lymph node ≥10 cm OR ALC ≥25,000/mm<sup>3</sup> and any lymph node ≥5 cm): Prior to first dose, 4, 8, 12, and 24 hours after first 20 mg and 50 mg dose, and prior to plus 6 to 8 hours and 24 hours after each subsequent initial ramp up dose.
- 評估腫瘤量 (tumor burden)，監測時機: 治療開始前
  - 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 ( HBsAg )、乙型肝炎核心抗體 ( anti-HBc )、乙型肝炎表面抗體 ( anti-HBs )。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
  - 適孕年齡者治療開始前須做懷孕檢測。
  - 肝功能不全者須更注意副作用。

## 機轉

一般細胞會因為受到損傷而進行細胞凋亡，然而某些腫瘤細胞如 AML 或 CLL 細胞，因為過度表現 BCL-2 蛋白而得以抑制細胞凋亡的路徑，造成化學治療的抗藥性。Venetoclax 能夠直接抑制 BCL-2 蛋白，恢復細胞凋亡的路徑，讓癌細胞自然凋亡或增加化學治療的效果。



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

### 藥師小叮嚀

1. 與禁食相比，低脂肪餐（~512 卡路里；25% 脂肪卡路里、60% 碳水化合物卡路里和 15% 蛋白質卡路里）增加了約 3.4 倍藥量。如果與高脂肪餐並用（~753 卡路里；55% 脂肪卡路里、28% 的碳水化合物卡路里和 17% 的蛋白質卡路里）與禁食相比，增加了約 5.1 到 5.3 倍。建議固定隨餐服用。
2. 與葡萄柚、塞維利亞橙子和/或楊桃合用可能會增加 venetoclax 的血漿濃度。避免與葡萄柚、塞維利亞橙子和楊桃同時給藥。請和食物併服。
3. 此藥品需整粒吞服，請不要將錠劑切開、磨粉或咀嚼。(此藥物水溶性極差，有嘗試過管灌病人使用有效果，但藥物劑型破壞並無研究資料，需在安全環境下進行)
4. 忘記服藥：若在 8 小時內想起來，請盡速補吃；若超過原用藥時間 8 小時，直接等隔天服藥時間再服用下一次的藥量即可(千萬不要一次吃雙倍藥量)。
5. 在一開始的劑量調升期，須補充足夠水分(每日 1500-2000c.c.)與服用降尿酸藥物。
6. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
7. 若您服藥期間發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫：
  - 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸悶、呼吸困難
  - 發燒、感染徵兆、異常出血、瘀青
8. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後（男性 4 個月；女性 30 天）應採有效避孕措施並避免哺乳。
9. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
10. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
11. 臨床監測項目: 全血球計數、電解質、肝腎功能、尿酸值、腫瘤溶解症後群症狀、感染症狀