

Khoa Dược – Tổ TTT – DLS

Tp. HCM, ngày tháng năm 2024

THÔNG TIN THUỐC

VENCLEXTA (Venetoclax)

Kính gửi: Giám đốc

Trưởng Phòng KHTH

Ban phụ trách các khoa/phòng điều trị

Khoa Dược kính gửi thông tin thuốc **VENCLEXTA (Venetoclax) 100mg** để các Bác sĩ và Điều dưỡng xem xét và sử dụng trong điều trị.

Thuốc được sản xuất bởi công ty AbbVie Ireland NL B.V.



Hoạt chất: Venetoclax

Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Hàm lượng: Venclexta chứa 100mg venetoclax

Thuốc **KHÔNG** được hưởng BHYT

I. THÔNG TIN VENCLEXTA

1. CHỈ ĐỊNH

Venclexta được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho (CLL)
- Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), mới chẩn đoán [1,2].

2. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Dùng chung với chất ức chế mạnh CYP 3A4 khi mới bắt đầu dùng thuốc hoặc đang trong giai đoạn tăng cường liều ở bệnh nhân mắc CLL do tăng nguy cơ ly giải khối u.

Quá mẫn với các thành phần của thuốc.

Không dùng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú [1,2].

3. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LỰC HỌC

U lympho tế bào B (BCL-2) là một loại protein chống apoptosis, biểu hiện quá mức của BCL-2 đã được chứng minh ở nhiều khối u huyết học ác tính, và được coi là yếu tố kháng thuốc đối với một số tác nhân hóa trị liệu. Venetoclax liên kết trực tiếp với protein BCL-2, thay thế các protein tiền apoptosis và phục hồi chương trình chết tự nhiên [1,2].

4. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: thời gian đạt đỉnh: 5-8 giờ. Dùng với bữa ăn giàu chất béo làm tăng SKD của thuốc.

Phân bố: gắn kết với >99% protein huyết tương. Thể tích phân bố (Vd): 256-321 L.

Chuyển hóa: qua gan, chủ yếu qua CYP 3A4; chất chuyển hóa chính là M27 có hoạt tính ức chế BCL-2.

Thải trừ: phân (>99,9%; gần 21% dưới dạng không đổi); Nước tiểu (<0,1%). $T_{1/2}$ khoảng 26 giờ [1,2].

5. TÁC DỤNG PHỤ

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn của Venclexta

Tần suất xảy ra: trên 10% [1,2]	
Tim mạch	Phù nề (22%)
Da liễu	Phát ban da (18%)
Nội tiết và chuyển hóa	Tăng đường huyết (67%); Tăng kali huyết (59%); Giảm albumin huyết (49%); Hạ canxi máu (87%); Hạ natri máu (40%); Giảm phosphat huyết (45%)
Tiêu hóa	Đau bụng (18%); Táo bón (16%); Tiêu chảy (43%); Buồn nôn (42%); Viêm miệng (13%; độ 3: <1%); Nôn mửa (16%)
Huyết học & ung thư	Thiếu máu (33% đến 71%; độ 3: 18% đến 26%); Giảm bạch cầu (89%; độ 3: 42%); Giảm bạch cầu lympho (11% đến 74%; độ 3: 7% đến 40%; độ 4: 7% đến 40%); Giảm bạch cầu trung tính (50% đến 87%; độ 3: 45% đến 63%; độ 4: 33%); Giảm tiểu cầu (29% đến 64%; độ 3: 20% đến 31%; độ 4: 15%)
Gan	Tăng aspartate aminotransferase huyết thanh (53%)

Hệ thần kinh	Chóng mặt (14%); Mệt mỏi (32%); Nhức đầu (18%)
Thần kinh cơ & xương	Đau xương (12%); Đau cơ xương khớp (29%)
Hô hấp	Ho (22%); Khó thở (13%); Nhiễm trùng đường hô hấp dưới (11%); Viêm phổi (14%); Nhiễm trùng đường hô hấp trên (36%); Sốt (18%)
Tần suất xảy ra: khoảng 1 đến 10% [1,2]	
Huyết học & ung thư	Giảm bạch cầu có sốt (6%; độ 3: 6%); Hội chứng ly giải khối u (Giai đoạn tăng tốc 5 tuần: 2%).
Nhiễm trùng	Nhiễm trùng huyết (5%)

6. TƯƠNG TÁC THUỐC

Venetoclax chuyển hóa chủ yếu qua CYP 3A4 tại gan [1,2].

Bảng 2. Tương tác thuốc

Thuốc dùng đồng thời	Nguyên nhân	Xử lý
Cảm ứng CYP 3A4 trung bình/mạnh	Làm giảm nồng độ Venetoclax trong huyết thanh	CHỐNG CHỈ ĐỊNH
Ức chế CYP 3A4 mạnh	Làm tăng nồng độ Venetoclax trong huyết thanh	CHỐNG CHỈ ĐỊNH
Ức chế CYP 3A4 (trung bình)	Làm tăng nồng độ Venetoclax trong huyết thanh	Giảm liều venetoclax ít nhất 50% ở những bệnh nhân cần điều trị đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4. Tiếp tục dùng liều venetoclax trước đó 2 đến 3 ngày sau khi ngừng dùng thuốc ức chế CYP3A4.
Linezolid	Tăng cường nguy cơ ức chế tủy	Theo dõi điều trị

Tương tác với thức ăn:

Venetoclax được kê đơn để dùng cùng với thức ăn, vì thức ăn làm tăng sinh khả dụng của venetoclax khoảng 3 đến 5 lần so với điều kiện nhịn ăn [3].

Tránh dùng đồng thời với các sản phẩm bưởi, cam Seville và Khế do có thể làm tăng nồng độ venetoclax trong huyết tương [1,2].

7. THÔNG TIN KHÁC

Quên liều hoặc nôn mửa: Nếu quên một liều trong vòng 8 giờ kể từ thời điểm dùng thuốc, dùng lại liều đã quên càng sớm càng tốt và dùng liều tiếp theo như bình thường. Nếu quá 8 giờ, không dùng liều đã quên và tiếp tục lịch dùng thuốc thông thường vào ngày hôm sau. Nếu bệnh nhân nôn sau khi dùng một liều thì không nên dùng thêm liều vào ngày hôm đó; dùng liều tiếp theo như bình thường [1,2].

II. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VENCLEXTA

Bảng 3. Lưu ý trước khi dùng Venclexta [1,2]

Lưu ý trước khi dùng phác đồ	
Nguy cơ mắc hội chứng tiêu giải khối u (TLS)	<ul style="list-style-type: none">Dự phòng bù dịch và thuốc hạ acid uric trước liều Venetoclax đầu tiên
Công thức máu	<ul style="list-style-type: none">Số lượng bạch cầu WBC < 25.000/mm³
Chỉnh liều theo chức năng gan, thận	<ul style="list-style-type: none">Có thể không cần chỉnh liều ở bất kỳ mức độ suy thận nàoSuy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh loại A hoặc B): không cần chỉnh liều lượngSuy gan nghiêm trọng (Child-Pugh loại C): giảm 50% liều Venetoclax hằng ngày [1,2]

Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, mới chẩn đoán (AML)

Chu kỳ: 28 ngày

Bắt đầu dùng Venetoclax ở ngày 1 chu kỳ 1 kết hợp với:

- Hoặc
- Azacitidine 75 mg/m² tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da từ ngày 1-17 của chu kỳ
 - Decitabin 20mg/m² tiêm tĩnh mạch từ ngày 1-5 của chu kỳ
- Hoặc
- Cytarabin 20mg/m² tiêm dưới da từ ngày 1-10 của chu kỳ

Bảng 4. Lịch dùng Venetoclax ở bệnh nhân mắc AML [1,2]

Ngày	Venetoclax uống mỗi ngày	
1	100 mg	
2	200 mg	
3	400 mg	
Ngày 4 trở đi	400 mg uống mỗi ngày kết hợp với Azacitidine hoặc Decitabine	600 mg uống mỗi ngày kết hợp liều thấp Cytarabine

- **Venetoclax kết hợp với Obinutuzumab**

Tổng 12 chu kỳ. Mỗi chu kỳ 28 ngày. Lịch trình cụ thể ở bảng 6 [4].

Bảng 6. Lịch dùng Venetoclax kết hợp Obinutuzumab trong CLL [4]

Thuốc	Liều	Ngày dùng thuốc
Chu kỳ 1		
Obinutuzumab	100 mg	1
Obinutuzumab	900 mg	2
Obinutuzumab	1,000 mg	8 và 15
Venetoclax	20 mg *	22 tới 28
Chu kỳ 2		
Obinutuzumab	1,000 mg	1
Venetoclax	50 mg *	1 đến 7
Venetoclax	100 mg *	8 đến 14
Venetoclax	200 mg *	15 đến 21
Venetoclax	400 mg *	22 đến 28
Chu kỳ 3 đến 6		
Obinutuzumab	1,000 mg	1
Venetoclax	400 mg	1 đến 28
Chu kỳ 7 đến 12		
Venetoclax	400 mg	1 đến 28

- **Venetoclax kết hợp với Rituximab**

Tổng 24 chu kỳ hoặc đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Mỗi chu kỳ 28 ngày. Lịch trình cụ thể ở bảng 7 [5]

Bảng 7. Lịch dùng Venetoclax kết hợp Rituximab trong CLL [5]

Thuốc	Liều	Ngày dùng thuốc
Chu kỳ 1		
Venetoclax	400 mg	1 đến 28
Rituximab	375 mg/m ²	1
Chu kỳ 2 đến 6		
Venetoclax	400 mg	1 đến 28
Rituximab	500 mg/m ²	1
Chu kỳ 7 đến 24		
Venetoclax	400 mg	1 đến 28

- **Venetoclax đơn trị liệu**

Khuyến cáo liều 400 mg mỗi ngày sau sau khi bệnh nhân hoàn thành lịch tăng liều. Venclexta dùng đường uống mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. [1,2]

Độc tính và xử trí

Bảng 8. Độc tính và cách xử trí

Độc tính	Xử trí
Hội chứng ly giải khối u (TLS)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Thay đổi các thành phần trong máu hoặc các triệu chứng gợi ý TLS: Tạm ngưng liều hiện tại, dừng lại vào hôm sau • Nếu hồi phục trong vòng 24 đến 48 giờ kể từ liều cuối cùng: Tiếp tục với liều hiện tại (bảng 9). • Nếu những thay đổi về thành phần hóa học trong máu cần hơn 48 giờ để hồi phục: Tiếp tục với liều thấp hơn (bảng 9). • TLS lâm sàng (suy thận cấp, rối loạn nhịp tim và/hoặc co giật): tạm ngưng. Sau khi hồi phục, tiếp tục với liều thấp hơn (bảng 9) [1,2].
Độc tính không phải huyết học	
Độc tính cấp 3 hoặc 4	<ul style="list-style-type: none"> • Lần xuất hiện đầu tiên: tạm ngưng. Tiếp tục sử dụng liều hiện tại sau khi hồi phục về mức độ 1 hoặc mức cơ bản (không cần điều chỉnh liều lượng). • Lần xuất hiện thứ hai và tiếp theo: Tạm ngưng. Tiếp tục ở mức liều thấp hơn sau khi hồi phục (xem mức giảm liều ở bảng 9; có thể cần giảm liều nhiều hơn tùy theo quyết định lâm sàng) [1,2].
Độc tính về huyết học	
Giảm bạch cầu trung tính độ 3 kèm theo nhiễm trùng hoặc sốt hoặc độc tính về huyết học độ 4 (trừ giảm bạch cầu)	<ul style="list-style-type: none"> • Lần xuất hiện đầu tiên: Tạm ngưng. Tiếp tục sử dụng liều tương tự sau khi hồi phục về mức độ 1 hoặc mức cơ bản. • Lần xuất hiện thứ hai và tiếp theo: Tạm ngưng. Tiếp tục ở mức liều thấp hơn sau khi hồi phục. • Xem xét các biện pháp hỗ trợ, bao gồm kháng sinh và các yếu tố tăng trưởng WBC, khi cần thiết về mặt lâm sàng [1,2].

Bảng 9. Mức giảm liều đối với độc tính của Venetoclax trong bệnh CLL

Liều bị gián đoạn	Khởi động lại liều ^a
400 mg	300 mg
300 mg	200 mg
200 mg	100 mg
100 mg	50 mg
50 mg	20 mg
20 mg	10 mg

*Cần nhắc ngừng thuốc đối với những bệnh nhân cần giảm liều xuống dưới 100 mg trong hơn 2 tuần.

^a Trong giai đoạn tăng liều, tiếp tục giảm liều trong 1 tuần trước khi tăng liều.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc Venclexta

[2] Venetoclax: Drug Information – Uptodate. Ngày truy cập: 28/05/2024

[3] Salem AH, Agarwal SK, Dunbar M, Nuthalapati S, Chien D, Freise KJ, et al. Effects of low- and high-fat meals on the pharmacokinetics of venetoclax, a first-in-class selective BCL-2 inhibitor. Clin J Pharma. 2016; 56 (11):1355–1361. doi: 10.1002/jcph.741

[4]<https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/leukaemias/chronic-lymphocytic-leukaemia/3798-venetoclax-and-obinutuzumab>

[5]<https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/leukaemias/chronic-lymphocytic-leukaemia/3589-venetoclax-and-rituximab>

GIÁM ĐỐC DUYỆT

TRƯỞNG KHOA DƯỢC

NGƯỜI BIÊN SOẠN

TS.BS.CKII. PHÙ CHÍ DŨNG

DS.CKII. TRƯƠNG ANH THƯ

DS. VÕ NGỌC THANH

Nơi nhận:

- Ban Giám Đốc
- Khoa LS
- P.KHTH
- Lưu KD

