

唯可來膜衣錠 10 毫克
(Venclexta[®] Film-Coated Tablets 10mg)

衛部藥輸字第 027357 號

唯可來膜衣錠 50 毫克
(Venclexta[®] Film-Coated Tablets 50mg)

衛部藥輸字第 027358 號

唯可來膜衣錠 100 毫克
(Venclexta[®] Film-Coated Tablets 100mg)

衛部藥輸字第 027359 號

本藥須由醫師處方使用

1 適應症

Venclexta 單一療法適用於先前曾接受至少一線治療之具有17p缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。Venclexta 單一療法適用於先前曾接受過B細胞受體途徑抑制劑(ibrutinib)治療失敗之不具有17p缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。[參見臨床試驗(14)]。

本項適應症係依據整體反應率加速核准。此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

2 劑量與用法

2.1 建議劑量

考量患者特异性因素，以評估腫瘤溶解症候群(TLS)的風險高低的程度，並在VENCLEXTA第一劑治療前，預防性補充水分及施用降尿酸藥物，以降低腫瘤溶解症候群(TLS)風險 [參見劑量與用法(2.2)、警語及注意事項(5.1)]。VENCLEXTA的劑量必須依據每週劑量調整時程，在5週內達到建議劑量每日400毫克，如表1所示。5週的劑量調整時程，目的是逐漸降低腫瘤負荷(減少體積)，以減少腫瘤溶解症候群(TLS)的風險。

指示患者每日在大約相同的時間，隨餐以開水服用VENCLEXTA錠劑。VENCLEXTA錠劑應整顆吞服，不可咀嚼、咬碎或剝開。

表1：劑量調整期之用藥時程

| 週 | VENCLEXTA 每日劑量 |
|---------|-------------------|
| 1 | 20 毫克 |
| 2 | 50 毫克 |
| 3 | 100 毫克 |
| 4 | 200 毫克 |
| 第 5 週開始 | 400 毫克 |

起始給藥將依據劑量調整時程，提供最初4週的VENCLEXTA使用劑量。當劑量調整期結束並且達到每日400毫克目標劑量後，則開始服用瓶裝之每顆100毫克錠劑[參見供應方式/儲存及處理(16)]。

VENCLEXTA應每日一次口服使用，直到出現疾病惡化或無法耐受毒性。

2.2 腫瘤溶解症候群(TLS)風險評估及預防

VENCLEXTA可能造成腫瘤快速縮減，因此在最初5週的劑量調整期，有腫瘤溶解症候群(TLS)的風險。符合腫瘤溶解症候群而需要立即採取處置的血液學生化變化，可能在第一劑VENCLEXTA之後6至8小時就發生，也可能在5週的劑量調整時期發生。

腫瘤溶解症候群(TLS)的風險涉及多重因子，包括腫瘤負荷及共病症。評估腫瘤負荷，包括放射線影像學評估(例如CT掃描)；開始VENCLEXTA治療之前，所有患者都要先進行血液學生化評估(鉀、尿酸、磷、鈣、肌酸酐)，並將原有異常進行調整。腎功能減少(肌酸酐清除率[CrCl] <80 mL/min)會進一步增加風險。腫瘤負荷減少可能會降低風險 [參見警語及注意事項(5.1)、特定族群使用(8.6)]。

表 2 依據臨床試驗資料推斷的腫瘤負荷，說明 VENCLEXTA 治療期間，針對腫瘤溶解症候群(TLS)的預防和監測建議。

補充水分

在劑量調整階段，患者應適當補充水分以降低腫瘤溶解症候群(TLS)的風險。應指導患者在用藥2天前和整個劑量調整期間，每天都飲用大量的水。每天飲用1.5-2.0公升，在給藥的兩天前與給藥的當天，以及後續每次劑量增加時。(詳見表2)

降尿酸藥物

在開始用 venetoclax 治療前2到3天應給予降尿酸藥物，並可在劑量調整期間繼續使用。(詳見表2)

臨床實驗室評估

所有患者都應評估給藥前的血液學生化值，並且應根據腫瘤負荷測定和 TLS 的總體風險來評估給藥後的血液學生化值。下一劑量應在已評估第一次用藥後24小時的血液生化值後才給予。(詳見表2)

表 2: 依據臨床試驗資料推斷的腫瘤負荷，對腫瘤溶解症候群(TLS)的預防建議 (在最終決定預防和監測時程前，應考量所有患者的共病症)

| 腫瘤負荷 | | 預防 | | 監測血液學生化值 ^{c,d} |
|------|---|---|--|--|
| | | 補充水分 ^a | 降尿酸藥物 | 情境及評估頻率 |
| 低 | 所有淋巴結 (LN) < 5公分, 且絕對淋巴球計數 (ALC) < 25 x10 ⁹ /L | 口服補充水分 (1.5-2 公升) | Allopurinol ^b | 門診患者 • 第一次用藥 (20毫克和50毫克) 用藥前, 6至8小時, 24小時。 • 後續調高劑量的用藥前。 |
| 中 | 任何淋巴結(LN) 5公分至 < 10公分, 或絕對淋巴球計數(ALC) ≥ 25 x10 ⁹ /L | 口服補充水分 (1.5-2 公升)並考慮額外靜脈輸液 | Allopurinol | 門診患者 • 第一次用藥 (20毫克和50毫克) 用藥前, 6至8小時, 24小時。 • 後續調高劑量的用藥前。 • 患者在第一次用藥時 (20毫克和50毫克) 肌酸酐清除率 (CrCl) < 80ml/min, 應考慮住院; 關於住院監測, 請見下方說明。 |
| 高 | 任何淋巴結(LN) ≥ 10公分或絕對淋巴球計數(ALC) ≥ 25 x10 ⁹ /L以及任何淋巴結(LN) ≥ 5公分 | 口服補充水分 (1.5-2 公升)及靜脈輸液 (依耐受情況, 150-200 毫升/小時) | Allopurinol; 若治療前尿酸升高, 應考慮 rasburicase | 住院中第一次給藥 (20毫克和50毫克) • 用藥前, 4、8、12、24小時。門診患者後續調高劑量 • 用藥前, 6至8小時, 24小時。 |

ALC = 絕對淋巴球計數; LN = 淋巴結。

^a無法耐受口服補充水分的患者, 應給予靜脈輸液。

^b開始 VENCLEXTA 治療前2至3天, 先使用 allopurinol 或黃嘌呤氧化酶抑制劑(xanthine oxidase inhibitor)。

^c評估血液學生化值(鉀、尿酸、磷、鈣、肌酸酐); 及時調整。

^d有腫瘤溶解症候群(TLS)風險的患者, 在後續每次調高劑量後6至8小時和24小時, 必須監測血液學生化值。

2.3 依據毒性調整劑量

因毒性而中斷或降低劑量。VENCLEXTA 相關的血液學毒性和其他毒性之劑量調整, 參見表3; 劑量參見表4。患者在最初5週的劑量調整期間, 如果劑量中斷超過1週, 或在每日劑量400毫克時中斷用藥超過2週, 則必須重新評估腫瘤溶解症候群(TLS)的風險, 判定是否需要從較低的劑量重新開始 (例如, 全部或部分的劑量調整時程) [參見劑量與用法 (2.1, 2.2)]。

表 3: 發生毒性的建議劑量調整^a

| 事件 | 發生時機 | 行動 |
|--------------|------|----|
| 腫瘤溶解症候群(TLS) | | |

| | | |
|--|----------|--|
| 血液學生化變化或症狀顯示發生腫瘤溶解症候群 | 任何 | 暫停隔天的劑量。如果在最後一劑給藥的24至48小時內緩解，請以相同劑量恢復治療。 |
| | | 任何血液化學變化超過48小時才能緩解時，請以較低的劑量恢復治療(參見表4) [參見劑量與用法 (2.2)]。 |
| | | 臨床腫瘤溶解症候群(TLS) ^b 緩解後，請以較低的劑量恢復治療(參見表4) [參見劑量與用法 (2.2)]。 |
| 非血液學毒性 | | |
| 第3級或第4級非血液學毒性 | 第1次發生 | 中斷VENCLEXTA。 毒性緩解至第1級或基準點狀態後，可依相同劑量恢復VENCLEXTA治療，不需調整劑量。 |
| | 第2次及後續發生 | 中斷VENCLEXTA。 緩解之後恢復VENCLEXTA治療時，請遵循表4的劑量調降準則。可以依據醫師的判斷，增加調降的幅度。 |
| 血液學毒性 | | |
| 伴隨感染或發燒的第3級或第4級嗜中性白血球減少症；或第4級血液毒性(淋巴球減少除外) [參見警語及注意事項 (5.2)] | 第1次發生 | 中斷VENCLEXTA。 為減少嗜中性白血球減少症的相關感染風險，使用VENCLEXTA治療時可視臨床需要給予顆粒性白血球群落刺激因子(G-CSF)。毒性緩解至第1級或基準點狀態後，可依相同劑量恢復VENCLEXTA治療。 |
| | 第2次及後續發生 | 中斷VENCLEXTA。 可視臨床需要給予顆粒性白血球群落刺激因子(G-CSF)。緩解之後恢復VENCLEXTA治療時，請遵循表4的劑量調降準則。可以依據醫師的判斷，增加調降的幅度。 |
| 如果患者需要調降劑量至100毫克以下且持續超過2週，應考慮停用VENCLEXTA。 | | |
| ^a 不良反應以美國國家癌症研究院CTCAE第4.0版分級。 | | |
| ^b 臨床TLS定義為實驗室檢驗TLS伴隨臨床後果，例如急性腎衰竭、心律不整、猝死、癲癇發作等。 | | |

表 4：VENCLEXTA 治療期間因毒性調整劑量

| 中斷時的劑量，毫克 | 重新開始的劑量，毫克 ^a |
|-----------|-------------------------|
| 400 | 300 |
| 300 | 200 |
| 200 | 100 |
| 100 | 50 |
| 50 | 20 |
| 20 | 10 |

^a於劑量調整期間，應以調降的劑量繼續使用1週後，再調升劑量。

2.4 併用CYP3A抑制劑和P-gp抑制劑的劑量調整

開始VENCLEXTA治療或劑量調整期間，禁止併用強效CYP3A抑制劑。VENCLEXTA併用強效CYP3A抑制劑，會增加venetoclax暴露量(亦即C_{max}和AUC)，並可能增加開始治療或劑量調整期間的腫瘤溶解症候群風險 [參見禁忌症 (4)]。患者完成劑量調整期，VENCLEXTA每日劑量穩定之後，若必須使用強效CYP3A抑制劑，VENCLEXTA劑量應降低至少75%。

VENCLEXTA應避免併用中效CYP3A抑制劑或P-gp抑制劑。應考慮其他治療。如果必須使用中效CYP3A抑制劑或P-gp抑制劑，VENCLEXTA劑量應降低至少50%。並應更密切監測患者是否出現毒性徵象 [參見劑量與用法 (2.3)]。

停用抑制劑 2-3 天之後，請恢復在使用CYP3A抑制劑或P-gp抑制劑之前的VENCLEXTA劑量 [參見劑量與用法 (2.3)、藥物交互作用 (7.1)]。

藥物交互作用的處置建議，摘述於表5。

表 5：處置 VENCLEXTA與CYP3A抑制劑/P-gp 抑制劑可能的交互作用

| 抑制劑 | 開始治療或劑量調整期間 | 穩定的每日劑量 (劑量調整期之後) |
|------------|------------------------------|-------------------------------|
| 強效CYP3A抑制劑 | 禁用 | 避免使用抑制劑，或降低VENCLEXTA 劑量至少75%。 |
| 中度CYP3A抑制劑 | 避免使用抑制劑，或降低VENCLEXTA劑量至少50%。 | |
| P-gp 抑制劑 | | |

2.5 漏服藥物

如果患者在預定時間未服用VENCLEXTA，應於服藥時間的8小時以內儘快服藥，並於隔天恢復正常的每日用藥時間。如果患者未服藥已經超過8小時，則不要服用漏服的錠劑，等隔天再恢復平常的用藥時間。

如果患者用藥之後嘔吐，當天不可再補服另一顆錠劑，應根據正常服藥時間，隔天再服藥。

3 劑型及劑量強度

表 6：VENCLEXTA錠劑強度及說明

| 錠劑強度 | 錠劑說明 |
|--------|-------------------------------------|
| 10 毫克 | 圓形、雙凸、淡黃色膜衣錠，一面壓印「V」字樣，另一面壓印「10」。 |
| 50 毫克 | 橢圓形、雙凸、淡棕色膜衣錠，一面壓印「V」字樣，另一面壓印「50」。 |
| 100 毫克 | 橢圓形、雙凸、淡黃色膜衣錠，一面壓印「V」字樣，另一面壓印「100」。 |

4 禁忌症

開始 VENCLEXTA 治療或劑量調整期間，禁止併用強效 CYP3A 抑制劑 [參見劑量與用法 (2.4)、藥物交互作用 (7.1)]。

5 警語及注意事項

5.1 腫瘤溶解症候群

先前曾接受治療且伴隨高腫瘤負荷的CLL患者，接受VENCLEXTA治療時曾發生腫瘤溶解症候群，包括致命事件和腎衰竭而需要透析治療 [參見不良反應 (6.1)]。

VENCLEXTA可能造成腫瘤快速縮減，因此在最初5週的劑量調整期，有腫瘤溶解症候群 (TLS) 的風險。符合腫瘤溶解症候群而需要立即採取處置的血液學生化變化，可能在第一劑 VENCLEXTA之後6至8小時就發生，也可能在5週的劑量調整時期發生。

腫瘤溶解症候群 (TLS) 的風險涉及多重因子，包括腫瘤負荷(參見表 2)及共病症。腎功能減少 (肌酸酐清除率 [CrCl] <80 mL/min) 會進一步增加風險。需要評估患者的風險，並應採取適當的預防措施，包括補充水分及施用降尿酸藥物。監測血液化學，出現異常必須立即處置，必要時應中斷用藥。整體風險增加時，需要採取更積極的措施 (靜脈輸液補充水分、頻繁監測、住院) [參見劑量與用法 (2.2, 2.3)、特定族群使用 (8.6)]。

VENCLEXTA併用強效或中效CYP3A抑制劑及P-gp抑制劑，會增加venetoclax 暴露量，進而提高開始治療或劑量調整期間的 TLS 風險，並可能需要調整 VENCLEXTA 劑量 [參見劑量與用法 (2.4)、藥物交互作用 (7.1)]。

5.2 嗜中性白血球減少症

接受VENCLEXTA治療的患者，41% (98/240) 曾發生第3級或第4級嗜中性白血球減少症 [參見不良反應 (6.1)]。整個治療期間應監測全血球計數，嗜中性白血球嚴重減少時，應中斷治療或降低劑量。同時考慮支持性措施，包括有感染徵象時使用抗微生物製劑，並使用生長因子 (例如 G-CSF) [參見劑量與用法 (2.3)]。

5.3 免疫作用

在VENCLEXTA治療前、治療期間或治療後，B 細胞尚未復原之前，應避免接種減毒活疫苗。於 VENCLEXTA治療期間或之後使用減毒活疫苗的安全性和療效尚未進行試驗。應告知患者，此時疫苗接種效果可能較差。

5.4 胚胎或胎兒毒性

根據其作用機轉及動物試驗的結果，VENCLEXTA 用於懷孕女性可能會對胚胎-胎兒造成傷害。以小鼠進行胚胎-胎兒研究，在給予懷孕動物venetoclax相當於人類每日建議劑量 400 毫克下之暴露量，會導致胚胎著床後流失和胎兒體重減少。懷孕女性使用 VENCLEXTA 尚未進行過適當的對照試驗。應告知有生育能力的女性，在治療期間必須避孕。若懷孕期間使用 VENCLEXTA，或於治療期間懷孕，應告知患者 VENCLEXTA 對於胎兒之可能危險 [參見特定族群使用(8.1)]。

6 不良反應

以下的嚴重不良反應，詳細說明請參見仿單的其他各章節：

- 腫瘤溶解症候群 [參見警語及注意事項 (5.1)]
- 嗜中性白血球減少症 [參見警語及注意事項 (5.2)]

由於臨床試驗的條件差異極大，一種藥物在臨床試驗中的不良事件發生率，並不能直接與其他藥物在臨床試驗中的發生率相比較，也未必能夠反映臨床實務中觀察到的發生率。

6.1 臨床試驗經驗

VENCLEXTA單一治療在劑量調整時程後，每日建議劑量 400 毫克的安全性，是基於兩項第 2 期試驗和一項第 1 期試驗中，總計 240 名曾接受 CLL 治療患者的合併資料。合併資料的年齡中位數為 66 歲 (範圍 29 至 85 歲)，白人患者佔 95%，男性患者佔 69%。曾接受治療次數的中位數為 3 (範圍 1 至 12)。資料分析時，VENCLEXTA 治療期間中位數約為 10.3 個月 (範圍 0 至 34.1 個月)，大約 46% 的患者接受 VENCLEXTA 治療超過 48 週。各等級的最常見不良反應 (≥ 20%)，包括嗜中性白血球減少症、腹瀉、噁心、貧血、上呼吸道感染、血小板減少及倦怠。

43.8% 的患者通報發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應 (≥2%)，包括肺炎、嗜中性白血球減少伴隨發燒、發熱、自體免疫性溶血性貧血 (AIHA)、貧血及腫瘤溶解症候群。

8.3% 的患者因不良反應而停藥，最常導致停藥的不良反應是血小板減少和自體免疫性溶血性貧血 (AIHA)。

9.6% 的患者因不良反應而調整劑量。導致調整劑量的最常見不良反應，包括嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球減少伴隨發燒及血小板減少。

曾接受治療的 CLL 患者使用 VENCLEXTA 單一治療的 3 項試驗中，所通報的不良反應請見表 7。

表 7：≥ 10% (各等級) 或 ≥ 5% (第 3、4 級) CLL 患者通報的不良反應

| 人體系統 | 不良反應 | 任何等級 (%) N=240 | 第3或4級 (%) N=240 |
|-------------|------------------------|-------------------|--------------------|
| 血液、淋巴系統異常 | 嗜中性白血球減少症 ^a | 45 | 41 |
| | 貧血 ^b | 29 | 18 |
| | 血小板減少 ^c | 22 | 15 |
| | 嗜中性白血球減少伴隨發燒 | 5 | 5 |
| 胃腸道疾病 | 腹瀉 | 35 | <1 |
| | 噁心 | 33 | <1 |
| | 嘔吐 | 15 | <1 |
| | 便秘 | 14 | 0 |
| 一般疾病及施用部位問題 | 倦怠 | 21 | 2 |
| | 發熱 | 16 | <1 |
| | 周邊水腫 | 11 | <1 |
| 感染及寄生蟲 | 上呼吸道感染 | 22 | 1 |
| | 肺炎 | 8 | 5 |
| 代謝及營養問題 | 低血鉀 | 12 | 4 |
| 肌肉骨骼及結締組織疾病 | 背痛 | 10 | <1 |
| 神經系統疾病 | 頭痛 | 15 | <1 |

| | | | |
|---------------------------------------|----|----|---|
| 呼吸道、胸腔、中膈疾病 | 咳嗽 | 13 | 0 |
| 不良反應依據 NCI《不良事件常用術語標準》(CTCAE)第4.0版分級。 | | | |
| °嗜中性白血球減少/嗜中性白血球計數減少。 | | | |
| °貧血/血紅素減少。 | | | |
| °血小板減少/血小板計數減少。 | | | |

腫瘤溶解症候群

腫瘤溶解症候群是開始 VENCLEXTA 治療時，已知的重要風險。在起初的第 1 期劑量訂定試驗中，劑量調整期較短 (2-3 週) 且起始劑量較高，腫瘤溶解症候群的發生率為12% (9/77，4 件為實驗室型案例，5 件為臨床型案例)，其中有2人死亡，3人急性腎衰竭，1人需要接受透析。

在修正劑量療程並調整預防及監測措施之後，腫瘤溶解症候群風險會降低 [參見劑量與用法 (2.1, 2.2)]。在 venetoclax 臨床試驗中，患者可測量的淋巴結 ≥ 10 公分，或ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ 且可測量的淋巴結 ≥ 5 公分，皆住院觀察以能夠在劑量調整期的20毫克及50 毫克的第一天，更密集補充水分並監測。

有66位CLL患者起始劑量每日20毫克，經過5週增加至每日400毫克，腫瘤溶解症候群比例為 6%。所有事件都是實驗室型案例 (下列條件的實驗室檢驗異常在24小時內符合 ≥ 2 項者：鉀 >6 mmol/L、尿酸 >476 $\mu\text{mol/L}$ 、鈣 <1.75 mmol/L、磷 >1.5 mmol/L；或通報為腫瘤溶解症候群事件。患者的淋巴結 ≥ 5 公分或 ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ ，在這些患者中，並未觀察到腫瘤溶解症候群的臨床後果，例如急性腎衰竭、心律不整、猝死、癲癇發作等；所有患者 CrCl ≥ 50 mL/min。

66名CLL患者在劑量調整期和腫瘤溶解症候群(TLS)預防措施之後，觀察到與 TLS 相關的實驗室異常，請見表 8。

表 8：CLL 患者通報的 TLS 不良反應及相關實驗室異常

| 參數 | 所有等級 (%) N=66 | \geq 第3級 (%) N=66 |
|-------------------------|------------------|------------------------|
| 實驗室腫瘤溶解症候群 ^a | 6 | 6 |
| 高血鉀 ^b | 20 | 2 |
| 高血磷 ^c | 15 | 3 |
| 低血鈣 ^d | 9 | 3 |
| 高尿酸 ^e | 6 | 2 |

^a24 小時內符合2項以上的實驗室異常：鉀 >6 mmol/L、尿酸 >476 $\mu\text{mol/L}$ 、鈣 <1.75 mmol/L、磷 >1.5 mmol/L；或通報為腫瘤溶解症候群事件。

^b高血鉀/血中鉀離子濃度增加。

^c高血磷/血中磷離子濃度增加。

^d低血鈣/血中鈣離子濃度減少。

^e高尿酸/血中尿酸濃度增加。

7 藥物交互作用

7.1 其他藥物對 VENCLEXTA 的影響

VENCLEXTA主要經由CYP3A4/5代謝。

強效CYP3A抑制劑

開始 VENCLEXTA 治療或劑量調整期間，禁止併用強效CYP3A抑制劑(例如：ketoconazole、conivaptan、clarithromycin、indinavir、itraconazole、lopinavir、ritonavir、telaprevir、posaconazole、voriconazole) [參見禁忌症 (4)及臨床藥理學 (12.3)]。

患者完成劑量調整期，VENCLEXTA每日劑量穩定之後，如果併用強效CYP3A抑制劑，VENCLEXTA劑量應降低至少75%。停用抑制劑 2-3 天之後，請恢復在使用CYP3A抑制劑之前的VENCLEXTA劑量 [參見劑量與用法 (2.3, 2.4)、臨床藥理學 (12.3)]。

併用ketoconazole會造成venetoclax最大血漿濃度(C_{max})增加2.3倍，總暴露量(AUC_{∞})增加6.4倍。

中效CYP3A抑制劑及P-gp抑制劑

VENCLEXTA應避免併用中效CYP3A抑制劑(例如：erythromycin、ciprofloxacin、diltiazem、dronedarone、fluconazole、verapamil) 或 P-gp 抑制劑 (例如：amiodarone、azithromycin、captopril、carvedilol、cyclosporine、felodipine、quercetin、quinidine、ranolazine、ticagrelor)。應考慮其他治療。如果必須使用中效 CYP3A 抑制劑或 P-gp 抑制劑，VENCLEXTA劑量應降低至少50%。更密切監測患者是否出現VENCLEXTA毒性徵象[參見劑量與用法 (2.3, 2.4)、臨床藥理學 (12.3)]。

停用抑制劑 2-3 天之後，請恢復在使用CYP3A抑制劑或P-gp抑制劑之前的VENCLEXTA劑量 [參見劑量與用法 (2.4)、臨床藥理學 (12.3)]。

VENCLEXTA 治療期間應避免葡萄柚產品、苦橙、楊桃，這些都有CYP3A抑制作用。

併用單次劑量rifampin (一種P-gp抑制劑)，造成venetoclax C_{max} 增加106%， AUC_{∞} 增加78%。

CYP3A誘發劑

VENCLEXTA應避免併用強效CYP3A誘發劑 (例如：carbamazepine、phenytoin、rifampin、金絲桃 [St. John's wort]) 或中效CYP3A誘發劑 (例如：bosentan、efavirenz、etravirine、modafinil、nafcillin)；應考慮較不會誘發 CYP3A作用的其他治療 [參見臨床藥理學 (12.3)]。

併用多次rifampin (一種強效CYP3A誘發劑)，會造成 venetoclax C_{max} 減少42%， AUC_{∞} 減少71%。

膽酸螯合劑(Bile acid sequestrants)

因可能會降低venetoclax的吸收，不建議膽酸螯合劑與venetoclax併用。如果膽酸螯合劑與venetoclax併用時，應依循膽酸螯合劑的處方說明以降低藥物交互作用的風險，並且venetoclax 應於膽酸螯合劑投藥後至少4-6小時再給藥。

7.2 VENCLEXTA對其他藥物的影響

Warfarin

在健康受試者的藥物交互作用試驗中，併用單次劑量 venetoclax 和 warfarin，造成R-warfarin 和S-warfarin的 C_{max} 和 AUC_{∞} 增加18%至28%。由於venetoclax並未用藥至穩定狀態，所以建議使用warfarin的患者應密切監測國際標準凝血時間比(INR)。

P-gp受質

體外資料顯示，在腸道治療劑量濃度下，venetoclax可能會抑制P-gp受質。因此，VENCLEXTA 應避免併用治療劑量範圍狹窄的 P-gp 受質 (例如 digoxin、everolimus、sirolimus)。如果必須使用治療劑量範圍狹窄的P-gp受質，應於使用VENCLEXTA之前至少6個小時服用。

8 特定族群使用

8.1 懷孕

風險摘要

關於懷孕女性使用VENCLEXTA，目前並無相關資料。根據小鼠出現的毒性結果，VENCLEXTA 用於懷孕女性可能會造成胎兒損傷。小鼠在給予venetoclax相當於人類每日建議劑量400毫克之臨床暴露量(依據AUC)的1.2 倍下，會產生胚胎毒性。若懷孕期間使用VENCLEXTA，或於治療期間懷孕，應告知患者VENCLEXTA對胎兒可能造成風險。

在美國的一般族群臨床確認的懷孕中，發生重大先天缺陷的背景風險為2-4%，流產的背景風險為15-20%。

試驗資料

動物試驗資料

胚胎胎兒發育試驗中，對懷孕小鼠和兔子於器官形成期間施用venetoclax。小鼠在給予150 毫克/公斤/天 venetoclax 之劑量下(母體暴露量約為人類每日建議劑量400毫克時之AUC暴露量的1.2倍)，可能造成胚胎著床後流失和胎兒體重減少。在小鼠或兔子實驗中，則沒有觀察到畸胎發生。

8.2 哺乳

風險摘要

尚無資料顯示VENCLEXTA是否會排入人類的乳汁、對接受哺乳嬰兒的影響，或對母乳分泌的作用。許多藥物會排入母乳，目前尚不清楚VENCLEXTA對哺乳嬰兒是否可能造成嚴重不良反應，應告知哺乳女性在VENCLEXTA 治療期間停止哺乳。

8.3 有生育能力的女性和男性

VENCLEXTA可能傷害胎兒 [參見警語及注意事項 (5.4)、特定族群使用 (8.1)]。

驗孕

有生育能力的女性，開始VENCLEXTA治療之前應該驗孕 [參見特定族群使用 (8.1)]。

避孕

必須告知有生育能力的女性，在VENCLEXTA 療期間到最後一劑之後至少30天內，應採用有效的避孕措施 [參見特定族群使用 (8.1)]。

不孕

依據動物試驗的結果，男性生育能力可能因VENCLEXTA治療而減退 [參見非臨床毒理學 (13.1)]。

8.4 兒童患者使用

尚未確立用於兒童患者的安全性及療效。

8.5 老年患者使用

針對106位曾接受治療且伴隨17p 缺失的CLL患者評估療效，其中57%的患者≥65歲，17%的患者≥75歲。

在3項開放性試驗中，針對240位曾接受治療的CLL患者評估安全性，其中58%的患者≥65歲，17%的患者≥75歲。

這些老年患者與年輕患者之間的安全性及療效，並無整體差異。

8.6 腎功能不全

腎功能減少的患者 (CrCl <80 mL/min) 罹患腫瘤溶解症候群的風險會增加。這些患者在開始 VENCLEXTA治療時可能需要更密集的預防監測，以減少腫瘤溶解症候群的風險 [參見劑量與用法 (2.2, 2.3)]。

尚未針對腎功能不全的受試者進行特定的臨床試驗；尿液中測得的放射性VENCLEXTA劑量低於0.1%。依據族群藥物動力學分析結果，輕度或中度腎功能不全(CrCl ≥30 mL/min) 的患者，不需要調整劑量 [參見臨床藥理學 (12.3)]。重度腎功能不全(CrCl <30 mL/min) 或需要透析的患者，尚未確立建議劑量。

8.7 肝功能不全

尚未針對肝功能不全的受試者進行特定的臨床試驗，然而，人類恆量試驗顯示venetoclax可經肝臟排除。依據族群藥物動力學分析結果，輕度或中度肝功能不全的患者，雖然不需要調整劑量 [參見臨床藥理學 (12.3)]，但中度肝功能不全患者的不良事件卻呈現增加趨勢；在治療和劑量調整期間，應更密切觀察這些患者是否出現毒性徵象。重度肝功能不全患者尚未確立建議劑量。

10 藥物過量

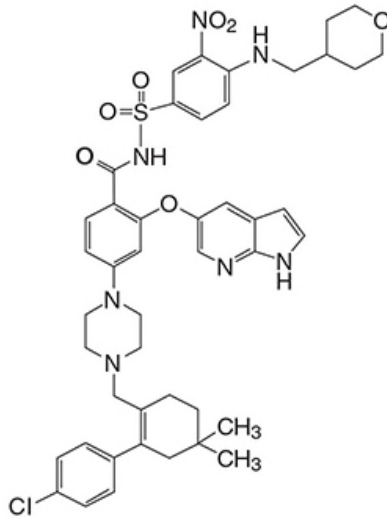
目前並沒有VENCLEXTA專用解毒劑，用藥過量時，應嚴密監測患者並提供適當的支持療法。劑量調整期間需停用VENCLEXTA，並仔細監測腫瘤溶解症候群徵候和症狀，以及其他毒性 [參見劑量與用法 (2.2, 2.3)]。由於venetoclax分佈體積大，且蛋白質結合廣泛，不太可能經由透析大量移除venetoclax。

11 產品說明

Venetoclax 是一種選擇性BCL-2蛋白抑制劑，為淡黃色至深黃色粉末，實驗式為C₄₅H₅₀ClN₇O₇S，分子量為868.44。

Venetoclax的水溶性極低。Venetoclax 的化學式為

4-(4-{{2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamide)，化學結構為：



VENCLEXTA口服錠劑為淡黃或淡棕色錠劑，活性成分 venetoclax 含量為 10、50 或 100 毫克。每顆錠劑含有下列非活性成分：copovidone、colloidal silicon dioxide、polysorbate 80、sodium stearyl fumarate及anhydrous dibasic calcium phosphate。此外，10 毫克和 100 毫克膜衣錠含有下列成分：iron oxide yellow、polyvinyl alcohol、polyethylene glycol (macrogol)、talc及titanium dioxide。50 毫克膜衣錠還含有下列成分：iron oxide yellow、iron oxide red、iron oxide black、polyvinyl alcohol、talc、polyethylene glycol (macrogol)及titanium dioxide。每顆錠劑一面壓印「V」字樣，另一面壓印劑量強度「10」、「50」或「100」。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Venetoclax 為一種具有選擇性、口服且生體可利用的BCL-2 (一種抗細胞凋亡蛋白) 小分子抑制劑。BCL-2已被證實在CLL細胞中會過度表現，可調節腫瘤細胞存活，可能與化療藥物的抗藥性有關。Venetoclax 直接結合 BCL-2 蛋白，取代促細胞凋亡蛋白如 BIM，觸發粒線體外膜透化(mitochondrial outer membrane permeabilization)和凋亡蛋白酶活化，有助於恢復細胞凋亡過程。在非臨床試驗中，venetoclax 證實對過度表現BCL-2的腫瘤細胞具有細胞毒殺活性。

12.2 藥效學

心臟電生理學

在一項開放標記、單一組別試驗中，176 名曾接受治療的血液腫瘤患者，給予VENCLEXTA每日一次，最高劑量為1200毫克/日，評估對QTc間期的影響。VENCLEXTA對QTc間期(即>20 ms)沒有明顯影響，暴露量與 QTc 間期變化之間沒有關聯性。

12.3 藥物動力學

吸收

Venetoclax 多次隨餐口服給藥之後，在給藥後 5-8 小時達到最大血漿濃度。Venetoclax 穩定狀態 AUC，在 150-800 毫克的劑量範圍內隨比例增加，在低脂餐點條件下，venetoclax 每日一次400毫克的平均 (± 標準差) 穩定狀態 C_{max} 為 $2.1 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ ， AUC_{0-24} 為 $32.8 \pm 16.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。

食物影響

相較於空腹條件，搭配低脂餐點給藥時，venetoclax 暴露量增加至約3.4倍，搭配高脂餐點給藥時，暴露量增加至 5.1至5.3倍。Venetoclax 應隨餐服用 [參見劑量與用法 (2.1)]。

分佈

在整個1-30 μM (0.87-26 $\mu\text{g/mL}$) 濃度範圍內，venetoclax 與人類血漿蛋白質高度結合，血漿中未結合分率<0.01，平均血液-血漿比例為 0.57。患者的 venetoclax 擬似分佈體積 ($V_{d,ss}/F$) 族群估計值範圍為256-321 L。

排除

Venetoclax 最終排除半衰期的族群估計值約為 26 小時，venetoclax 的藥物動力學不會隨時間逐漸改變。

代謝

體外試驗顯示 venetoclax 主要經由 CYP3A4/5 代謝，M27 被鑑定為血漿中的主要代謝物，對抗 BCL-2 的抑制性活性比體外 venetoclax 至少低 58 倍。

排泄

健康自願受試者口服單次劑量 200 毫克經放射標記 [¹⁴C]-venetoclax 後，>99.9% 劑量出現在糞便，<0.1% 劑量在 9 天內自尿液排除，顯示肝臟排除負責清除循環系統內的 venetoclax。從糞便中排除的放射性劑量，有 20.8% 為原態 venetoclax。

特殊族群

年齡、人種、性別及體重

依據族群藥物動力學分析結果，年齡、人種、性別及體重對 venetoclax 清除率並不具臨床意義上的影響。

腎功能不全

依據 211 名輕度腎功能不全受試者 (依 Cockcroft Gault 公式計算的 CrCl \geq 60, < 90 mL/min)、83 名中度腎功能不全受試者 (CrCl \geq 30, < 60 mL/min)、210 名腎功能正常受試者 (CrCl \geq 90 mL/min) 的族群藥物動力學分析結果，有輕度或中度腎功能不全的受試者，其 venetoclax 暴露量與腎功能正常受試者的暴露量類似。有重度腎功能不全 (CrCl < 30 mL/min) 或需要透析的受試者，尚未進行過 venetoclax 藥物動力學試驗 [參見特定族群使用 (8.6)]。

肝功能不全

依據 69 名輕度肝功能不全受試者、7 名中度肝功能不全受試者、429 名肝功能正常受試者的族群藥物動力學分析結果，有輕度和中度肝功能不全的受試者，其 venetoclax 暴露量與肝功能正常受試者的暴露量類似。分析時採用 NCI 器官功能異常工作小組的肝功能不全指數，輕度肝功能不全定義為正常總膽紅素和天冬胺酸轉胺酶 (AST) > 正常值上限 (ULN)，或總膽紅素 > ULN 的 1.0 至 1.5 倍；中度肝功能不全定義為總膽紅素 > ULN 的 1.5 至 3.0 倍；重度肝功能不全定義為總膽紅素 > ULN 的 3.0 倍。重度肝功能不全受試者尚未進行過 venetoclax 藥物動力學試驗 [參見特定族群使用 (8.7)]。

藥物交互作用

Ketoconazole

11 名曾接受治療的非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 患者併用每日一次 400 毫克 ketoconazole (一種強效 CYP3A、P-gp、BCRP 抑制劑) 持續 7 天，造成 venetoclax C_{max} 增加 2.3 倍， AUC_{∞} 增加 6.4 倍 [參見藥物交互作用 (7.1)]。

Rifampin 多次劑量

10 名健康自願受試者併用每日一次 600 毫克 rifampin (一種強效 CYP3A 誘發劑) 持續 13 天，造成 venetoclax C_{max} 減少 42%， AUC_{∞} 減少 71% [參見藥物交互作用 (7.1)]。

Rifampin 單次投予

11 名健康自願受試者併用單次劑量 600 毫克 rifampin (一種 OATP1B1/1B3、P-gp 抑制劑)，造成 venetoclax C_{max} 增加 106%， AUC_{∞} 增加 78% [參見藥物交互作用 (7.1)]。

減少胃酸分泌的藥物

依據族群藥物動力學分析結果，減少胃酸分泌的藥物 (例如質子幫浦抑制劑、H₂ 受體拮抗劑、制酸劑) 不會影響 venetoclax 的生體可用率。

Warfarin

在 3 名健康受試者的藥物交互作用試驗中，併用單次劑量 400 毫克 venetoclax 和 5 毫克 warfarin，造成 R-warfarin 和 S-warfarin 的 C_{max} 、 AUC_{∞} 增加 18% 至 28% [參見藥物交互作用 (7.2)]。

體外試驗

體外試驗顯示 venetoclax 在有臨床相關的濃度下，對 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 沒有抑制或誘發作用。Venetoclax 在體外對 CYP2C8、CYP2C9、UGT1A1 有弱抑制作用，但由於血漿蛋白結合程度高，不預期會造成臨床相關的抑制結果。Venetoclax 對 UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 沒有抑制的作用。

Venetoclax 在體外為 P-gp 和 BCRP 受質，對 P-gp、BCRP 有抑制作用，對 OATP1B1 有弱抑制作用。避免 VENCLEXTA 併用治療劑量範圍狹窄的 P-gp 受質 (例如 digoxin)，以免在胃腸道發生可能的交互作用。如果必須使用治療劑量範圍狹窄的 P-gp 受質，應於使用 VENCLEXTA 之前至少 6 個小時服用。Venetoclax 在有臨床相關的濃度下，應不會抑制 OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、損害生育能力

Venetoclax 尚未進行致癌性試驗。

Venetoclax 在體外細菌突變試驗(Ames)分析中，沒有觀察到致突變性；在使用人類周邊血液淋巴球的體外染色體畸變分析中，沒有誘發數量或結構的畸變；Venetoclax劑量達到835毫克/公斤的活體小鼠骨髓微核分析試驗中，沒有產生誘裂作用。M27代謝物在體外Ames和染色體畸變分析中，沒有觀察到基因毒性。

以雄性和雌性小鼠來進行生育能力和早期胚胎發育試驗，透過胚胎著床，評估交配、受精和胚胎發育。在venetoclax劑量達到600毫克/公斤/天時，不會影響小鼠發情週期、交配、生育能力、黃體、子宮胚胎著床及每窩活胚胎數。但是，依據犬隻在低暴露量下(為人類建議使用劑量下之AUC暴露量的0.5倍)，所觀察到的睪丸毒性(生殖細胞喪失)，顯示venetoclax對人類男性生育能力具有風險。

13.2 動物毒理學及/或藥理學

Venetoclax造成犬隻多種組織的單一細胞壞死，包括膽囊、外分泌腺臟和胃，沒有證據顯示會造成組織完整性受損或器官功能異常的現象；這些發現屬於極小至輕微的程度。經過4週給藥期及接續4週恢復期後，部分組織仍可發現極少數的單一細胞壞死，目前尚未評估在更長的給藥期或恢復期之後，此反應是否具可逆性。

此外，在犬隻每日給藥約3個月之後，venetoclax造成黑色素流失，狗毛持續變白。

14 臨床試驗

帶有17p缺失的CLL患者

在一項開放標記、單一組別、多中心的臨床試驗中，納入106位曾接受至少一次治療並帶有17p缺失的CLL患者，確立了VENCLEXTA的療效。試驗中，採用CLL FISH探針試劑組來確認患者周邊血液檢體為17p缺失，以篩選接受VENCLEXTA治療的患者。患者依據每週劑量遞增時程，接受VENCLEXTA治療，從每日一次20毫克開始，逐週增加為50毫克、100毫克、200毫克，最後達到每日400毫克。患者繼續接受口服VENCLEXTA每日一次400毫克，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。

VENCLEXTA的療效為獨立審查委員會(IRC)所評估的整體治療反應率(ORR)，採用國際慢性淋巴球白血病小組(IWCLL)的更新版國家癌症研究機構委託工作小組(NCI-WG)準則(2008)。

表9彙整試驗族群人口統計及疾病特徵。

表9：患者治療前特徵

| 特徵 | N=106 |
|---------------------------------------|-----------------|
| 年齡，歲數；中位數(範圍) | 67(37-83) |
| 白人；% | 97.1 |
| 男性；% | 65.1 |
| ECOG體能狀態；% | |
| 0 | 39.6 |
| 1 | 51.9 |
| 2 | 8.5 |
| 腫瘤負荷；% | |
| 絕對淋巴細胞計數(ALC) $\geq 25 \times 10^9/L$ | 50.0 |
| 一個或多個淋巴結 ≥ 5 公分 | 52.8 |
| 先前治療次數；中位數(範圍) | 2.5(1-10) |
| 確診後時間，月數；中位數(範圍) ^a | 79.4(1.2-385.6) |
| ^a N=105 | |

評估時的治療時間中位數為12.1個月(範圍：0~21.5個月)。療效結果請見表10。

表 10：IRC針對曾接受治療且帶有 17p 缺失的CLL患者所評估的療效結果

| | VENCLEXTA N=106 |
|--|---------------------------|
| ORR, n (%) (95% CI) | 85 (80.2) (71.3, 87.3) |
| CR + CRi, n (%) | 8 (7.5) |
| CR, n (%) | 6 (5.7) |
| CRi, n (%) | 2 (1.9) |
| nPR, n (%) | 3 (2.8) |
| PR, n (%) | 74 (69.8) |
| CI=信賴區間；CR=完全緩解；CRi=完全緩解加上骨髓未完全復原；IRC=獨立審查委員會；nPR=結節部分緩解；ORR=整體治療反應率(CR+CRi+nPR+PR)；PR=部分緩解。 | |

首次治療反應時間的中位數為0.8個月(範圍：0.1至8.1個月)。大約12個月中位追蹤期間，治療反應持續時間(DOR)中位數尚未達到，DOR範圍從2.9個月至超過19.0個月。

對於VENCLEXTA治療後達到完全緩解(CR)或完全緩解加上骨髓未完全復原(Cri)之患者，會評估周邊血液和骨髓的少量殘留癌細胞(MRD)。3% (3/106)患者的周邊血液和骨髓為MRD陰性(每 10^4 個白血球中CLL細胞少於1個)。

接受B細胞受體途徑抑制劑治療失敗的CLL患者

在一項開放標記，多中心，非隨機的第2期臨床試驗(M14-032)中評估VENCLEXTA在先前曾經接受過ibrutinib或idelalisib治療失敗的CLL患者中的療效和安全性。患者經由建議劑量調整時間表來投與venetoclax。患者持續投予每天一次VENCLEXTA 400毫克，直至觀察到疾病惡化或發生不可接受的毒性。

至數據截止時，共有64名患者納入試驗並接受venetoclax治療。其中43名患者先前曾經接受ibrutinib治療(A組)，而21名患者先前曾經接受idelalisib治療(B組)。A組中有93%(39/42)的患者對ibrutinib再復發或難以治療，而B組中有67%(14/21)對idelalisib再復發或難以治療。中位數年齡為67歲(範圍：48至85歲)，75%為男性，92%為白人。自診斷以來的中位數時間為8.7年(範圍：0.3至18.5年; N = 48)。染色體畸變是11q缺失(30%，19/62)，17p缺失(36%，23/61)，TP53突變(26%，16/61)和未突變的IgVH(86%，36/42)。在基礎線時，41%的患者有一個或多個淋巴結 ≥ 5 公分，37.5%的患者絕對淋巴細胞計數(ALC) $\geq 25 \times 10^9 / L$ 。接受先前腫瘤治療的中位數，在以ibrutinib治療的患者中為4(範圍：1至12)，在以idelalisib治療的患者中為3(範圍：1至11)。總體而言，69%的患者先前接受了核苷類似物，88%接受了rituximab，31%接受了其他單株抗體和86%接受了烷化劑(包括42%接受了bendamustine)。在評估時，以VENCLEXTA治療的中位時間為11.7個月(範圍：0.1至17.9個月)。

主要的療效終點為整體治療反應率 (ORR)，採用國際慢性淋巴球白血病小組 (IWCLL) 的更新版國家癌症研究機構委託工作小組 (NCI-WG) 準則。在第8週、第24週及之後的每12週執行治療反應評估。

表11:試驗研究者針對在B細胞受體途徑抑制劑治療失敗的患者所評估的療效結果(M14-032)

| | A組 (ibrutinib治療失敗) (N=43) | B組 (idelalisib治療失敗) (N=21) | 總數 (N=64) |
|--------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| ORR, % (95% CI) | 67 (51.5, 80.9) | 57 (34, 78.2) | 64 (51.1, 75.7) |
| CR + CRi, % | 7 | 14 | 9 |
| nPR, % | 5 | 0 | 3 |
| PR, % | 56 | 43 | 52 |
| 17p缺失/TP53突變的狀態 | | | |

| ORR, % (95% CI) | | | |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|---|
| 有 | (n=21) 62 (38.4, 81.9) | (n=2) 100 (15.8, 100) | — |
| 沒有 | (n=22) 73 (49.8, 89.3) | (n=19) 53 (28.9, 75.6) | — |

CI=信賴區間；CR=完全緩解；CRi=完全緩解加上骨髓未完全復原；nPR=結節部分緩解；ORR=整體治療反應率；PR=部分緩解。

以IRC進一步評估療效數據，顯示有67%的合併ORR（A組：70%；B組：62%）。一名患者(ibrutinib治療失敗)得到完全緩解加上骨髓未完全復原。具有17p缺失/TP53突變的患者，ORR分別在A組為71%(15/21)(95%CI：47.8,88.7)和在B組為50%(1/2)(95%CI：1.3,98.7)。對於沒有17p缺失/TP53突變患者，其ORR在A組為68% (15/22) (95% CI: 45.1, 86.1) 和在B組為63% (12/19) (95% CI: 38.4, 83.7)。

中位數追蹤時間在A組大約12個月及B組約為9個月時，並未達到中位數PFS和DOR。有25%(16/64)的患者在週邊血管呈現微量殘存疾病(MRD)陰性，其中包含一名患者在骨髓也呈現微量殘存疾病(MRD)陰性。

16 供應方式/儲存及處理

VENCLEXTA包裝規格：

| 包裝形式 | 錠劑顆數 |
|--------------|-----------------|
| 10 mg (第1週) | 14 × 10 mg 錠劑 |
| 50 mg (第2週) | 7 × 50 mg 錠劑 |
| 100 mg (第3週) | 7 × 100 mg 錠劑 |
| 100 mg (第4週) | 14 × 100 mg 錠劑 |
| 100 mg 瓶裝 | 120 × 100 mg 錠劑 |

VENCLEXTA 10 mg 膜衣錠為圓形、雙凸、淡黃色，一面壓印「V」字樣，另一面壓印「10」。
VENCLEXTA 50 mg 膜衣錠為橢圓形、雙凸、淡棕色，一面壓印「V」字樣，另一面壓印「50」。
VENCLEXTA 100 mg 膜衣錠為橢圓形、雙凸、黃色，一面壓印「V」字樣，另一面壓印「100」。

儲存於30°C (86°F)以下。

17 患者諮詢資訊

建議患者詳閱仿單附記之患者須知。

• 腫瘤溶解症候群

告知患者可能發生之腫瘤溶解症候群(TLS)風險，尤其是在開始治療和劑量調整期間，當發現任何相關徵候和症狀（發燒、發冷、噁心、嘔吐、意識混亂、呼吸急促、癲癇發作、心律不整、尿液深色或混濁、異常疲勞、肌肉疼痛、關節不適），應立即通知醫師予以評估 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

建議患者於每天服用 VENCLEXTA 時，適量補充水分，以降低腫瘤溶解症候群發生的風險。建議每天喝 6-8 杯水（總計約 1.6 公升），患者應於第一次用藥前 2 天起、用藥當天以及每次增加劑量時喝水 [參見劑量與用法 (2.2)]。

提醒患者務必配合血液檢驗和其他實驗室檢驗的排程門診 [參見劑量與用法 (2.2)]。

告知患者可能必須在醫師面前服用 VENCLEXTA，以監測腫瘤溶解症候群。

• 嗜中性白血球減少症

告知患者當出現發燒或任何感染徵候時，應立即聯絡醫師。告知患者必須定期監測血球數量 [參見警語及注意事項 (5.2)]。

• 藥物交互作用

告知患者 VENCLEXTA 治療期間應避免食用葡萄柚產品、苦橙或楊桃。告知患者 VENCLEXTA 可能與其他藥物產生交互作用；提醒患者，告知醫師任何正在使用的處方藥、成藥、維生素和草藥產品 [參見禁忌症 (4) 及藥物交互作用 (7.1)]。

• 免疫作用

告知患者在 VENCLEXTA 治療期間，應避免接種活菌疫苗，因為可能不安全或無效 [參見警語及注意事項 (5.3)]。

• 懷孕與哺乳

告知女性患者藥物可能對胎兒造成的風險，在 VENCLEXTA 治療期間應避免懷孕。告知有生育能力的女性患者，在治療期間到最後一劑之後至少30天內，應採用有效的避孕措施。VENCLEXTA 治療期間，如果懷孕或疑似懷孕，請務必立即聯絡醫師。同時告知患者服用 VENCLEXTA 期間不可哺乳 [參見警語及注意事項 (5.4)、特定族群使用 (8.1, 8.2, 8.3)]。

• 男性不孕

告知患者造成不孕的可能性，並建議有生育能力的男性利用精子銀行 [參見特定族群使用 (8.3)]。

服用 VENCLEXTA 的注意事項

告知患者確實遵照處方服用 VENCLEXTA，除非經醫師指示，不可變更服用劑量或擅自停藥。告知患者遵照醫師指示，每天一次在大約相同的時間口服 VENCLEXTA，並注意錠劑需隨餐與水整顆吞服，不可咀嚼、咬碎或剝開 [參見劑量與用法 (2.1)]。

告知患者在最初的 4 週治療期間，應使用原包裝存放 VENCLEXTA，勿將錠劑另外放在其他容器內。

告知患者如果錯過一劑 VENCLEXTA 沒有超過 8 小時，應立刻補服錯過的劑量，並依平常的時間服用下一劑量。如果錯過一劑 VENCLEXTA 已經超過 8 小時，則告知患者不要服用漏服的錠劑，等隔天再依平常的時間服用下一次劑量 [參見劑量與用法 (2.5)]。

告知患者如果服用 VENCLEXTA 後嘔吐，請勿補服，等隔天再依平常的時間服用下一次劑量。

患者須知

唯可來膜衣錠 10毫克 (Venclexta® Film-Coated Tablets 10mg)

唯可來膜衣錠 50毫克 (Venclexta® Film-Coated Tablets 50mg)

唯可來膜衣錠 100毫克 (Venclexta® Film-Coated Tablets 100mg)

VENCLEXTA™ (ven-KLEKS-tuh)

(venetoclax)

關於 VENCLEXTA，我需要知道哪些最重要的資訊？

VENCLEXTA可能造成嚴重的不良反應，包括：

腫瘤溶解症候群 (TLS)。腫瘤溶解症候群是由於癌細胞快速分解所導致，會導致腎衰竭而需要透析治療，並可能致死。開始VENCLEXTA治療之前，醫師會進行檢驗，監測您發生腫瘤溶解症候群的風險。在開始VENCLEXTA治療之前和治療期間，您需要服用其他藥物，以降低腫瘤溶解症候群的風險，可能還需要接受靜脈注射(IV)輸液。VENCLEXTA治療期間最初5週，醫師會為您進行血液檢驗，監測是否發生腫瘤溶解症候群，請您務必配合血液檢驗的門診。在您接受VENCLEXTA治療期間，如果出現任何症狀，請立即告訴醫師，包括：

- 發燒
- 發冷
- 噁心
- 嘔吐
- 意識不清
- 呼吸急促
- 癲癇發作
- 心律不整
- 尿液深色或混濁
- 異常疲勞
- 肌肉或關節疼痛

服用VENCLEXTA時，需要大量喝水以降低腫瘤溶解症候群風險。服用第一劑VENCLEXTA 前2天起、用藥當天，以及每次增加劑量時，每天必須喝 6-8 杯水（總計約1.6公升）。

發生副作用時，醫師可能會延緩、減量或停止VENCLEXTA治療。

關於副作用的進一步資訊，參見「VENCLEXTA可能有哪些副作用？」。

什麼是VENCLEXTA？

VENCLEXTA是一種處方藥物，適用於曾接受過治療的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。對於本藥品的適應症，請諮詢醫師。

目前尚不清楚 VENCLEXTA 對兒童是否安全且具有療效。

哪些患者不應該服用 VENCLEXTA？

剛開始服用VENCLEXTA以及緩慢增加劑量期間，有一些特定的藥物不可同時服用。

- 告訴醫師您使用的所有藥物，包括處方藥、成藥、維生素、草藥補充劑。VENCLEXTA和其他藥物可能彼此影響，而造成嚴重副作用。
- 在VENCLEXTA治療期間，若要使用任何新藥物，請先諮詢醫師。

服用VENCLEXTA之前，我應該告知醫師哪些事項？

在您服用VENCLEXTA之前，請告訴醫師您的所有醫療狀況，包括您是否：

- 有腎臟或肝臟問題。
- 有體內鹽類或電解質問題，例如鉀、磷或鈣。
- 有血中尿酸濃度偏高或痛風病史。
- 預定要接種疫苗。在VENCLEXTA治療前、治療期間或治療後，直到醫師同意前，不得接種活菌疫苗。如果不确定免疫或疫苗類型，請詢問醫師。VENCLEXTA治療期間，疫苗可能不安全，或者效果可能不如預期。
- 已懷孕或計畫懷孕。VENCLEXTA可能傷害胎兒。如果您具有生育能力，在VENCLEXTA治療之前，醫師會為您驗孕。有生育能力的女性，在使用VENCLEXTA治療期間到最後一劑後30天內，應採用有效的避孕措施。如果您在服用VENCLEXTA期間懷孕或自認已經懷孕，請立即告知醫師。
- 目前在哺乳或計畫哺乳。目前尚不清楚VENCLEXTA是否會排入母乳，VENCLEXTA治療的期間，請勿哺乳。

告訴醫師您使用的所有藥物，包括處方藥、成藥、維生素、草藥補充劑。VENCLEXTA 和其他藥物可能彼此影響，而造成嚴重副作用。參見「**哪些患者不應該服用VENCLEXTA？**」一節。

我應該如何服用VENCLEXTA？

- 請確實依照醫師的指示服用 VENCLEXTA，除非經醫師指示，否則不可更改服用劑量或擅自停藥。
- 第一次服用VENCLEXTA時：
 - 您可能需要在醫院或診間服用VENCLEXTA，以監測腫瘤溶解症候群。
 - 醫師會由低劑量VENCLEXTA開始，每週逐漸增加您的劑量，經過 5 週達到完整劑量。服用第一次劑量前，請參閱VENCLEXTA隨附的快速指南。
- 遵守關於補充水分的說明，請參見藥物指南針對腫瘤溶解症候群(TLS)的「**關於VENCLEXTA，我需要知道哪些最重要的資訊？**」，也可參見快速指南。
- 每天一次在大約相同的時間，隨餐以開水服用VENCLEXTA。
- VENCLEXTA錠劑要整顆吞服，不可咀嚼、壓碎或剝開。
- 如果錯過一劑VENCLEXTA沒有超過8小時，應儘快補服錯過的劑量。如果錯過一劑 VENCLEXTA已經超過8小時，請略過忘記服用的劑量，等隔天再依平常的時間服用下一次劑量。
- 如果服用VENCLEXTA後嘔吐，請勿補服，等隔天請依平常的時間服用下一個劑量。

服用VENCLEXTA期間，我應該避免哪些事項？

- 服用VENCLEXTA時，應避免葡萄柚汁、葡萄柚、苦橙（常用於柑橘醬）、楊桃，這些食物可能增加您體內的VENCLEXTA濃度。

VENCLEXTA可能有哪些副作用？

VENCLEXTA可能造成嚴重的不良反應，包括：

- 參見「關於 VENCLEXTA，我需要知道哪些最重要的資訊？」
- 白血球數量減少（嗜中性白血球減少）。VENCLEXTA 導致白血球數量減少的情形很常見，但是也可能很嚴重。VENCLEXTA 治療期間，醫師會進行血液檢驗，檢查您的血球計數，如果服用 VENCLEXTA 時出現發燒或任何感染徵象，請立刻告訴醫師。

VENCLEXTA最常見的副作用包括：

- 腹瀉
- 噁心
- 紅血球數量減少
- 上呼吸道感染
- 血小板數量減少
- 覺得疲倦

VENCLEXTA可能造成男性生育問題，可能影響您的生育能力。如果有生育相關問題，請與醫師討論。

若有任何讓您深感困擾或無法消除的副作用，請告訴醫師。

以上並未列出VENCLEXTA所有可能的副作用，詳細資訊請諮詢醫師。

關於副作用的治療建議，請諮詢醫師。

VENCLEXTA應該如何儲存？

- VENCLEXTA要儲存於30°C (86°F) 以下。
- 在最初的4週治療期間，應使用原包裝存放VENCLEXTA，不可將錠劑另外放在其他藥盒或容器內。

VENCLEXTA及所有藥物請妥善收存，避免兒童拿取。

安全有效使用VENCLEXTA的一般資訊。

雖然有時候可能基於「患者須知」沒有列出的其他用途，而開立處方藥物，但是請勿將 VENCLEXTA用於處方上沒有明列的病症。即使其他人的症狀與您相同，也不可將 VENCLEXTA給他人使用，以免對他人造成傷害。VENCLEXTA有專為醫護人員撰寫的相關資訊，如果您也想瞭解詳情，請洽詢醫師或藥師。

VENCLEXTA含有什麼成分？

活性成分：venetoclax

非活性成分：copovidone、colloidal silicon dioxide、polysorbate 80、sodium stearyl fumarate及anhydrous dibasic calcium phosphate。此外，10 毫克和100 毫克膜衣錠含有下列成分：iron oxide yellow、polyvinyl alcohol、polyethylene glycol (macrogol)、talc及titanium dioxide。50 毫克膜衣錠還含有下列成分：iron oxide yellow、iron oxide red、iron oxide black、polyvinyl alcohol、talc、polyethylene glycol (macrogol) 及titanium dioxide。

製造廠：AbbVie Ireland NL B.V.

製造廠地址：Manorhamilton Road Sligo, Ireland

分包裝廠：AbbVie Inc.

分包裝廠地址：1N Waukegan Rd, North Chicago, Illinois 60064, USA

藥商：瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司

地址：台北市民生東路三段49號及51號15樓

電話：(02) 25039818

譯自USPI (April/2016) [CCDS04961115]

20020085