

DCI VENETOCLAX

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemia limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)
- Leucemia acută mieloidă (LAM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

A. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL)

- Primă linie de tratament:
 - **în asociere cu obinutuzumab**
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- A doua linie de tratament:
 - **în asociere cu rituximab**
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- Linia de tratament 3+:
 - **în asociere cu rituximab**
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

- **în monoterapie** - în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

În situații excepționale în care pacienții sunt recăzuți sau refractari la chimioterapie și imunoterapie și nu sunt eligibili pentru tratament cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B și nu există alternative terapeutice (pacienții nu sunt eligibili pentru tratamentul cu antiCD20):

- Linia de tratament 2 +:
 - **în monoterapie** - în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - la pacienți care au avut eșec la chimioterapie și care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

B. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie acută mieloidă (LAM)

- Primă linie de tratament:
 - **în asociere cu un agent hipometilant** - la pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină

IV. TRATAMENT

- Comprimate filmate, concentrație 10 mg, 50 mg, 100 mg

A. Leucemia limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)

Doza recomandată:

Calendarul de titrare a dozei

Doza inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1.

Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg

2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 și ulterior	400 mg

Venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab

Venetoclax este administrat pentru un total de 12 Cicluri, fiecare Ciclu constând în 28 de zile: 6 Cicluri în combinație cu obinutuzumab, urmate de 6 Cicluri de venetoclax administrat în monoterapie.

a. Obinutuzumab:

- 100 mg în Ciclul 1 Ziua 1, urmate de 900 mg care pot fi administrate în Ziua 1 sau Ziua 2.
- 1000 mg în Zilele 8 și 15 ale Ciclului 1 și Ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile care urmează, pentru un total de 6 Cicluri

b. Venetoclax:

- Schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul 1) se începe în **Ciclul 1 Ziua 22** și se continuă până la Ciclul 2 Ziua 28
- După terminarea schemei de ajustare a dozei, doza recomandată de venetoclax este de 400 mg o dată pe zi, de la Ciclul 3 Ziua 1 pentru obinutuzumab până în ultima zi a Ciclului 12

	Ciclul 1			Ciclul 2					Ciclurile 3-6	Ciclurile 7-12
VENETOCLAX				Săpt. 1 ziua 22	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4	Săpt. 5		
				20 mg/zi	50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi
OBINUTUZUMAB	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 15		Ziua 1				Ziua 1*	
	1000 mg iv	1000 mg iv	1000 mg iv		1000 mg iv				1000 mg iv	

* a fiecărui ciclu de 28 de zile

Venetoclax administrat în asociere cu rituximab

După schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul “Calendarul creșterii dozei”), venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab. Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile astfel:

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de 500 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)
Sau
- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată (s.c.) în doză fixă de 1600 mg în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

	Înainte de ciclul 1					Ciclul 1	Ciclurile 2-6	Ciclurile 7-24
VENETOCLAX	Săpt. 1	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4	Săpt. 5			
	20 mg/zi	50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi
RITUXIMAB						Ziua 1	Ziua 1 *	
						375 mg/m ² iv	500 mg/m ² iv sau 1600 mg s.c.	

* ziua 1 a următoarelor 5 cicluri

Doza după titrare pentru Venetoclax în monoterapie

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

B. Leucemia acută mieloidă (LAM)

Titrare dozei zilnice de venetoclax este de 3 zile cu azacitidină sau decitabină

Ziua	Doza zilnică de venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 și ulterior	400 mg

- Azacitidina trebuie administrată la o doză de 75 mg/m² fie intravenos, fie subcutanat, în zilele 1-7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.
- Decitabina trebuie administrată la o doză de 20 mg/m² intravenos în zilele 1-5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.

Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă, dacă este necesar, pentru abordarea terapeutică a toxicităților hematologice și pentru recuperarea hematologică.

Tratamentul cu venetoclax, în asociere cu un agent hipometilant, trebuie continuat până când se observă progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Mod de administrare

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi
- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariției ineficacității
- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghițite
- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineața pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator
- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla și de fruct stea (carambola)

Ajustarea dozelor

Ajustări ale dozei de venetoclax recomandate în caz de toxicitate^a în LLC

Eveniment	Episod	Acțiune
Sindrom de liză tumorală		
Modificări ale testelor biochimice sanguine sau simptome sugestive pentru SLT	Orice episod	Amânați administrarea dozei din ziua următoare. Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, reluați tratamentul cu aceeași doză.
		În cazul oricăror modificări ale testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, reluați tratamentul cu o doză mai mică (vezi Tabelul 2).
		În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic ^b , reluați tratamentul cu o doză mai mică după remitere (vezi Tabelul 2).
Toxicități non-hematologice		
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Primul episod	Întrerupeți administrarea de venetoclax. După remiterea evenimentului de toxicitate la Gradul 1 sau până la nivelul inițial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză. Nu este necesară ajustarea dozei.
	Al doilea și următoarele	Întrerupeți administrarea de venetoclax. Atunci când se reia tratamentul cu venetoclax ca urmare a remiterii, trebuie respectate recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 2. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
Toxicități hematologice		
Neutropenie de grad 3 însoțită de infecție sau febră sau toxicități hematologice de grad 4 (cu excepția limfopeniei)	Primul episod	Întrerupeți administrarea de venetoclax. Pentru a reduce riscurile de infecție asociate cu neutropenia, se poate administra factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) împreună cu venetoclax, dacă este indicat din punct de vedere clinic. După remiterea evenimentului de toxicitate la Gradul 1 sau până la nivelul inițial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
	Al doilea și următoarele	Întrerupeți administrarea de venetoclax. Se ia în considerare administrarea de G-CSF, dacă este indicat din punct de vedere clinic. Atunci când se reia tratamentul cu venetoclax ca urmare a remiterii, trebuie

		respectate recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 2. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
^a Reacțiile adverse au fost clasificate pe baza CTCAE NCI versiunea 4.0.		
^b SLT manifestat clinic a fost definit ca SLT confirmat prin analize de laborator, cu consecințe clinice cum sunt: insuficiență renală acută, aritmii cardiace sau crize convulsive și/sau moarte subită		

- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax

Modificări recomandate ale dozei din cauza reacțiilor adverse în LAM

Reacție adversă	Episoade	Modificarea dozei
Reacții adverse hematologice		
Neutropenie de gradul 4 (NAN <500/microlitru) cu sau fără febră sau infecție sau Trombocitopenie de gradul 4 (număr de trombocite <25 × 10 ³ /microlitru)	Episoade înainte de obținerea remisiunii ^a	În majoritatea cazurilor, nu întrerupeți tratamentul cu venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină din cauza citopeniilor înainte de a obține remisiunea.
	Primul episod după obținerea remisiunii și care durează cel puțin 7 zile	Amânați ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină și monitorizați hemoleucograma. Administrați factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) dacă este indicat clinic pentru neutropenie. După remitere până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină.
	Episoade ulterioare în cicluri după obținerea remisiunii și care durează 7 zile sau mai mult	Amânați ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină și monitorizați hemoleucograma. Administrați G-CSF dacă este indicat clinic pentru neutropenie. După remitere până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină și reduceți durata tratamentului cu venetoclax cu 7 zile în timpul fiecărui ciclu ulterior, cum ar fi 21 de zile în loc de 28 de zile. Consultați informațiile de prescriere a azacitidinei pentru informații suplimentare.
Reacții adverse non-hematologice		
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Orice episod	Întrerupeți administrarea de venetoclax dacă nu se obține remiterea cu tratament de susținere. După remitere până la gradul 1 sau la nivelul inițial, reluați administrarea de venetoclax cu aceeași doză.
^a Luați în considerare evaluarea măduvei osoase		

Tabelul 2: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Doza modificată trebuie continuată timp de săptămână înainte de creșterea acesteia.

La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni după ce au terminat perioada de titrare a dozei, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică (de exemplu, toate sau unele valori de ajustare a dozei).

Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax (adică C_{max} și ASC) și poate crește riscul de apariție a SLT, în perioada de inițiere a tratamentului și în perioada de ajustare a dozei, și de apariție a altor fenomene toxice.

La toți pacienții, dacă trebuie utilizat un inhibitor al CYP3A, urmați recomandările pentru gestionarea interacțiunilor medicamentoase. Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată. Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

Tabelul 3: Managementul potențialelor interacțiuni ale Venetoclax cu inhibitori CYP3A

Inhibitor	Fază	LLC	LAM
Inhibitor puternic al CYP3A	Perioada de inițiere și de titrare a dozei	Contraindicat	Ziua 1 – 10 mg Ziua 2 – 20 mg Ziua 3 – 50 mg Ziua 4 – 100 mg sau mai puțin
	Doza zilnică constantă (după perioada de titrare a dozei)	Reduceți doza de venetoclax la 100 mg sau mai puțin (sau cu cel puțin 75% dacă este deja modificată din alte motive)	
Inhibitor moderat al CYP3A^a	Toate	Reduceți doza de venetoclax cu cel puțin 50%	

^aLa pacienții cu LLC, evitați utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori moderați ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de titrare a dozei. Luați în considerare medicamente alternative sau

reduceți doza de venetoclax așa cum este descris în acest tabel.
--

Omiterea unei doze

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi
- În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare
- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă
- Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare

V. CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare
- La pacienții cu LLC, utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală (SLT):

LLC

- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii și astfel se asociază cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toți pacienții cu LLC
- Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei
- Trebuie evaluați factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariție al SLT și trebuie asigurată o hidratare profilactică și trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienților înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT
- Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori, inclusiv comorbiditățile, în special funcția renală redusă [clearance-ul creatininei (CrCl) <80ml/minut] și încărcătura tumorală. Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax

Măsurile profilactice ale SLT recomandate în funcție de încărcătura tumorală la pacienții cu LLC

Încărcătura tumorală		Profilaxie		Monitorizarea testelor biochimice sanguine ^{c,d}
		Hidratare ^a	Medicamente care scad acidul uric ^b	Stabilirea și frecvența evaluărilor
Redusă	Toți ganglionii <5 cm ȘI NAL < 25 x 10 ⁹ /l	Orală (1,5-2 l)	Alopurinol	Regim ambulator - Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore - Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei
Medie	Orice ganglion între 5 cm și <10 cm SAU NAL ≥ 25 x 10 ⁹ /l	Orală (1,5-2 l) și se ia în considerare administrare suplimentară pe cale intravenoasă	Alopurinol	Regim ambulator - Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore - Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei - Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Se ia în considerare spitalizarea în cazul pacienților cu CrCl <80ml/min; vezi mai jos pentru monitorizarea în timpul spitalizării

Ridicată	Orice ganglion ≥10 cm SAU NAL ≥25 x 10 ⁹ /l ȘI orice ganglion ≥5 cm	Orală (1,5-2 l) și pe cale intravenoasă (150-200 ml/h în funcție de toleranță)	Alopurinol; se ia în considerare rasburicaza, dacă nivelul inițial de acid uric este ridicat	În spital • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 4, 8, 12 și 24 de ore Regim ambulator • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore
----------	--	---	---	---

NAL = număr absolut de limfocite; CrCl = clearance al creatininei.
^aPacienții trebuie instruiți să consume zilnic apă, începând cu 2 zile înainte de faza de ajustare a dozei și pe toată durata acesteia, în special înainte de și în zilele inițierii tratamentului și la fiecare creștere ulterioară a dozei. Se vor administra lichide intravenos în cazul pacienților care nu pot menține o hidratare corespunzătoare pe cale orală.
^bTrebuie inițiată administrarea de alopurinol sau inhibitori ai xantin-oxidazei cu 2 sau 3 zile înainte de inițierea administrării de venetoclax.
^cTrebuie efectuate teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină); trebuie evaluate în timp real.
^dLa creșterea ulterioară a dozei, trebuie monitorizate testele biochimice sanguine la 6 până la 8 ore și la 24 de ore la pacienții care continuă să prezinte risc de SLT.

LAM

Trebuie să se respecte măsurile profilactice descrise în continuare:

- Toți pacienții trebuie să aibă un număr de leucocite $<25 \times 10^9/l$ înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și poate fi necesară citoreducția înainte de tratament
- Toți pacienții trebuie să fie hidratați în mod adecvat și să li se administreze medicamente care scad acidul uric înainte de inițierea primei doze de venetoclax și în timpul perioadei de titrare a dozei
- Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax
- Testele biochimice sanguine trebuie să fie monitorizate înainte de administrarea dozei pentru riscul de apariție a SLT, la 6 până la 8 ore după fiecare doză nouă în timpul titrării și la 24 de ore după administrarea dozei finale
- Pentru pacienții cu risc de apariție a SLT (de exemplu, blaști circulanți, încărcătura leucemică mare în măduva osoasă, valori crescute ale lactat dehidrogenazei [LDH] înaintea tratamentului sau funcție renală redusă), trebuie luate în considerare măsuri suplimentare, inclusiv monitorizarea crescută a probelor de laborator și reducerea dozei inițiale de venetoclax
- Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent până la remiterea citopeniilor. Modificarea dozei și întreruperile din cauza citopeniilor depind de statusul remisiunii

VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

- Sindrom de liză tumorală
- Neutropenie și infecții
 - În studiile în care pacienții au fost tratați cu venetoclax în asociere cu rituximab sau obinutuzumab și în studiile cu venetoclax în monoterapie, s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4 la pacienții cu LLC
 - La pacienții cu LAM, neutropenia de gradul 3 sau 4 este frecventă înainte de începerea tratamentului. Numărul de neutrofile poate scădea cu venetoclax în asociere cu un agent hipometilant. Neutropenia poate reapărea odată cu ciclurile de terapie ulterioare.
 - Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului. Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă
 - Este necesară monitorizarea oricăror semne sau simptome de infecție. Infecțiile suspectate trebuie să primească un tratament adecvat, inclusiv terapii antimicrobiene, întreruperea sau reducerea dozei și utilizarea factorilor de creștere (de exemplu, G-CSF) după caz
- Imunizare
 - Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.
- Inductori ai CYP3A
 - Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate duce la scăderea expunerii la venetoclax și ca urmare apariția riscului de scădere a eficacității. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4
- Femeile aflate la vârsta fertilă
 - Trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.
- Sarcina și alăptarea
 - Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii
 - Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.
- Fertilitate
 - Poate fi compromisă la sexul masculin din cauza tratamentului cu venetoclax; poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

VIII. INTERACȚIUNI

- Inhibitori ai CYP3A

- Pentru pacienții care necesită utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, ritonavir) sau cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, ciprofloxacina, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil), dozele de venetoclax trebuie administrate conform Tabel 3
- Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului
- Trebuie evitată utilizarea produselor care conțin grapefruit, portocale de Sevilla și fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu venetoclax deoarece conțin inhibitori ai CYP3A.

- **Inhibitori ai gp-P și ai BCRP**

- Trebuie evitată administrarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori ai gp-P (ex.. rifampicină) și ai BCRP la inițierea și în timpul perioadei de ajustare a dozei; dacă trebuie utilizat un inhibitor al gp-P și al BCRP, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate

- **Inductori ai CYP3A**

- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină) sau cu inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină). Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice care determină o inducție a CYP3A mai mică. Produsele care conțin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu venetoclax, deoarece pot determina reducerea eficacității

- **Azitromicină**

- În timpul utilizării pe termen scurt, nu este necesară ajustarea dozei de azitromicină atunci când se administrează concomitent cu venetoclax

- **Medicamente care scad aciditatea gastrică**

- Medicamentele care scad aciditatea gastrică (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H₂, antiacide) nu au niciun efect asupra biodisponibilității venetoclax

- **Chelatori ai acizilor biliari**

- Nu se recomandă administrarea concomitentă a chelatorilor acizilor biliari cu venetoclax deoarece acest lucru poate reduce absorbția venetoclax. Dacă trebuie să se administreze concomitent un chelator al acizilor biliari cu venetoclax, trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru chelatorul acizilor biliari pentru a reduce riscul unei interacțiuni, iar venetoclax trebuie administrat la un interval de cel puțin 4-6 ore după chelator.

- **Warfarină**

- Se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR) la pacienții care utilizează warfarină

- **Substraturi ale gp-P , BCRP și OATP1B1**

- Trebuie evitată administrarea concomitentă a substraturilor gp-P sau BCRP cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran, everolimus, sirolimus) cu venetoclax. Dacă trebuie să se utilizeze un substrat al gp-P sau al BCRP cu indice terapeutic îngust, acesta trebuie utilizat cu precauție. Pentru un substrat al gp-P sau BCRP administrat pe cale orală sensibil la inhibarea în tractul gastro-intestinal (de exemplu, dabigatran exetilat), administrarea acestuia trebuie să se facă separat de administrarea venetoclax cât de mult posibil pentru a minimiza o potențială interacțiune. În cazul în care o statină (substrat OATP) este utilizată concomitent cu venetoclax, se recomandă monitorizarea atentă a toxicității legate de statine.

IX. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficacitatea tratamentului cu venetoclax în LLC se apreciază pe baza criteriilor ghidului iwCLL (International Workshops on CLL) și în LAM se apreciază pe baza criteriilor menționate în European Leukemia Net (ELN)

X. CRITERII DE OPRIRE/ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

- Progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient
- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, se ia în considerare oprirea tratamentului cu venetoclax
- Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă în LLC pentru modificări ale testelor biochimice sanguine sau simptome sugestive pentru SLT; toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4; neutropenie de grad 3 însoțită de infecție sau febră sau toxicități hematologice de grad 4 (cu excepția limfopeniei)
- Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă în LAM pentru abordarea terapeutică a toxicităților hematologice și pentru recuperarea hematologică; dacă nu se obține remiterea cu tratament de susținere în cazul toxicităților non-hematologice de grad 3 sau 4
- Sarcină

XI. PRESCRIPTORI:

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală)
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.”

