



RİTUKSİMAB+VENETOKLAKS

Hasta Adı/ TC No:

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ

Boy		Kür Sayısı	
Kilo		Hekim	
Düzeltilmiş Kilo		Kaşesi	
Yüzey Alanı			

İlaç	Doz	Tarih	Kullanım	Sıklık
Siklus 1 (28 gün)	1. Hafta Venetoklaks 20 mg (1-7. Günler)		oral	Günde 1
	2. Hafta Venetoklaks 50 mg (8-14 Günler)		oral	
	3. Hafta Venetoklaks 100 mg (15-21 Günler)		oral	
	4. Hafta Venetoklaks 200 mg (22-28 Günler)		oral	
Siklus 2 (35 gün)	Venetoklaks 400 mg (1-35. Günler)		oral	Günde 1
	Rituximab 375mg/m ² (8. Günde)		iv	8. gün
Siklus 3-7(28 gün)	Rituximab 500 mg/m ² (1. Günde)		iv	1.gün
	Venetoklaks 400 mg		oral	Günde 1

Siklus 8-25 (28 gün)	Venetoklaks 400 mg		oral	Günde 1
-----------------------------	--------------------	--	------	----------------

Hastanın Tedavi planı:

GENEL TEDAVİ PLANI:

Venetoklaks günde bir kez oral olarak 5 haftalık kademeli bir artışla 400 mg'lık hedef doza ulaşır.

5 haftalık doz arttırma periodundan sonra, 28 günlük bir programla altı siklus boyunca rejime rituksimab eklenir. (siklus 1 = 375 mg/m²/doz, siklus 2–6 = 500 mg/m²/doz).

Daha sonra Venetoklaks'a, rituximab'ın ilk küründen itibaren maksimum 2 yıl süreyle veya hastalığın ilerlemesine kadar devam edilir.

VENETOKLAKS İLE İLGİLİ UYARILAR

*Venetoklaks; Bir öğünün (tercihen kahvaltı) tamamlanmasından sonraki 30 dakika içinde günde bir kez 240 mL su ile ağız yoluyla sürekli olarak uygulayın.

*Venetoklaks tabletleri bütün olarak yutulmalıdır. Venetoklaks tabletlerini çiğnemeyin, ezmeyin veya kırmayın. Düzenli olarak planlanan zamanda venetoklaks almayı geciktiren hastalar, kaçırılan dozu normal doz süresinden sonraki 8 saat içinde ise yemeğin tamamlanmasından sonraki 30 dakika içinde uygulayabilirler. 8 saatten fazla ise, kaçırılan dozu atlayın ve tedaviye düzenli olarak planlanan bir sonraki saatte devam edin. Bir doz venetoklaks aldıktan sonra kusan hastalar, dozu tekrarlamamalı, bunun yerine bir sonraki dozu düzenli olarak planlanan bir sonraki saatte almalıdır.

* Venetoklaks, sitokrom P450 (CYP) CYP3A sub- ailesi enzimleri, P-glikoprotein (P-gp) ve BCRP'nin bir substratıdır. Venetoklaks CYP2C8, CYP2C9 ve UGT1A1'in in vitro zayıf inhibitörüdür ancak yüksek protein bağlanması nedeniyle klinik olarak bu enzimlerin in vivo önemsiz inhibisyonuna neden olduğu tahmin edilmektedir. Venetoklaks bir P-gp ve BCRP inhibitörüdür ve in vitro zayıf OATP1B1 inhibitörüdür.

* Güçlü veya orta dereceli CYP3A indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımdan her zaman kaçının.

* Titrasyon sırasında güçlü CYP3A inhibitörlerinin (örn. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromisin ve ritonavir) eş zamanlı kullanımı kontrendikedir. Başlangıç ve doz ayarlama aşamasında orta dereceli CYP3A inhibitörleriyle (örn.

siprofloksasin, diltiazem, eritromisin, flukonazol ve verapamil) eş zamanlı kullanımdan kaçının. Alternatif ilaçları değerlendirin. CYP3A inhibitörüne başlanmadan önce kullanılan venetoklaks dozuna, inhibitörün kesilmesinden 2-3 gün sonra devam edilmelidir.

* Orta derecede bir CYP3A4 inhibitörü veya P-gp inhibitörünün eş zamanlı kullanımı kaçınılmazsa venetoklaks dozunu $\geq 50\%$ azaltın ve yan etkiler açısından yakından izleyin. Orta dereceli CYP3A4 inhibitörü daha sonra kesilirse, inhibitörün kesilmesinden 2-3 gün sonra inhibitörün uygulanmasından önce uygulanan venetoklaks dozuna devam edin.

* Hastalara, bağırsak duvarında CYP3A'yı inhibe edebileceği ve venetoklaksın biyoyararlanımını artırabileceği için greylift ürünleri, Sevilla portakalı veya yıldız meyvesi tüketmemeleri konusunda tavsiyede bulunun.

* Venetoklaksın varfarin ile birlikte uygulanması, R-varfarin ve S-varfarine maruziyetin artmasına neden olur. INR değerini yakından gözlemleyin.

* Venetoklaks P-gp'yi inhibe eder. Dar terapötik indeksli P-gp substratlarının (örn. digoksin, everolimus, sirolimus) mümkünse eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Bir P-gp substratının kullanılması kaçınılmazsa, P-gp substratını venetoklakstan ≥ 6 saatten daha önce uygulayın.

* Venetoklaks, lösemik hücrelerin hızlı ölümüne yol açarak doz artırma döneminde bazı hastalarda tümör lizis sendromunun (TLS) hızla başlamasına neden olabilir. Venetoklaks ile yapılan klinik çalışmalarda ölümcül tümör lizis sendromu vakaları meydana gelmiş olup, bu durum venetoklaks tedavisinin başlatılmasında aşamalı doz yükseltme yaklaşımının geliştirilmesine yol açmıştır.

Tedavi Modifikasyonu

VENETOKLAKS	
Ara verme dozu	Tekrar başlama dozu
400 mg	300 mg
300 mg	200 mg
200 mg	100 mg
100 mg	50 mg
50 mg	20 mg
20 mg	10 mg

* Hastalar, 5 haftalık artış döneminde venetoklaks'ı 1 haftadan fazla süreyle keserse veya idame tedavisi sırasında venetoklaks'ı 2 haftadan daha fazla süreyle keserse, tedaviye azaltılmış bir

venetoklaks dozu ile yeniden başlanması gerekiyorsa TLS riskini belirlemek için yeniden değerlendirin.

* Venetoklaks artış aşaması sırasında, daha fazla doz artırımından önce 1 hafta boyunca azaltılmış venetoklaks dozunu sürdürün.

* Dozun 2 haftadan fazla 100 mg altına düşürülmesi gereken hastalarda venetoklaksın kesilmesini düşünün.

*Grade 3 nötropeni (nötrofil $\geq 500/\text{mm}^3$ ve $<1000/\text{mm}^3$) ile enfeksiyon veya ateş; veya Grade 4 nötropeni (nötrofil $<500/\text{mm}^3$);veya Grade 4 trombositopeni (trombosit sayısı $<25.000/\text{mm}^3$) ilk ortaya çıktığında Grade ≤ 1 veya bazal değerlere kadar venetoklaks ara verin, daha sonra venetoklaks aynı dozdan devam edin.

*Grade 3 nötropeni (nötrofil $\geq 500/\text{mm}^3$ ve $<1000/\text{mm}^3$) ile enfeksiyon veya ateş; veya Grade 4 nötropeni (nötrofil $<500/\text{mm}^3$);veya Grade 4 trombositopeni (trombosit sayısı $<25.000/\text{mm}^3$) ikinci kez ve sonrasında ortaya çıktığında Grade ≤ 1 veya bazal değerlere kadar venetoklaks ara verin, daha sonra venetoklaks azaltılmış dozdan devam edin. Toksisitenin ciddiyetine göre yukarıda açıklanandan daha büyük bir doz azaltımı düşünülebilir.

CYP3A İNHİBİTÖRLERİ/İNDÜKLEYİCİLERİ VE P-GP/BCRP İNHİBİTÖRLERİ/ SUBTRATLARI:

CYP3A İnhibitörleri	Güçlü	klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, posakonazol, sakonavir, telaprevir, vorikonazol
	Orta	aprepitant, siprofloksasin, diltiazem, dronedaron, eritromisin, flukonazol, izavukonazol, verapamil
CYP3A İndükleyicileri	Güçlü	karbamazepin, fenitoin, rifabutin, rifampin, sarı kantaron
	Orta	bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, okskarbazepin
P-gp İnhibitörleri		amiodaron, azitromisin, kaptopril, karvedilol, siklosporin, felodipin, kinidin, ranolazin, tikagrelor
BCRP İnhibitörleri		siklosporin, gefitinib
P-gp substratları		kolşisin, dabigatran eteksilat, digoksin, feksofenadin, loperamid, ranolazin, saksagliptin, sirolimus, tolvaptan
BCRP substratları		metotreksat, rosuvastatin, sülfasalazin

RİTUKSİMAB İÇİN UYARILAR:

Premedikasyon

***Asetominofen 650 mg-1000 mg, oral, her rituksimab dozundan 30-60 dk önce uygulanır.**

***Difenhidramin 25-50 mg, oral veya iv yoldan her rituksimab dozundan 30-60 dk önce uygulanır.**

****1-4 mg/mL kontrastrasyonunda 4 saatte izotonik NaCl veya % 5 dekstroz içinde uygula. Başta 50 mg/saat hızla başla. İlk 30 dk'da hipersensitivite reaksiyonu olmazsa, her 30 dk'da hızı 50 mg/saat arttırarak maximum 400 mg/saate kadar arttır. Sonraki tedavilerde, önceki rituksimab uygulaması iyi tolere edildiyse, 100 mg/saat hızda başla ve her 30 dk'da hızı 100 mg/saat dozda arttırarak maximum 400 mg/saat doza arttır.**

- Rituksimab 2. Siklusta 8. Günde başlanır.
- Siklus 28 gün aralıklarla uygulanır. (Sadece 2. Siklus Sonrası 3. Siklus21 Gün Sonra Verilir.)
- Rituksimab ateş ve nötropeni riski düşüktür.
- Ateş, titreme, ödem, baş ve boyun mukozasında konjesyon, hipertansiyon ve diğer ciddi yan etkiler için rituksimab uygulamasına ara verin.
- Olumsuz olaylar ortadan kalktıktan sonra rituksimab uygulamasına devam ediniz.
- Çoğunlukla ilk infüzyon sırasında, genellikle ilk bir - iki saat içinde görülen infüzyonla ilişkili reaksiyonlar: Ana semptomlar ateş, titreme ve kasılmalar. Diğer semptomlar kızarma, anjiyoödem, bronkospazm, kusma, bulantı, ürtiker/döküntü, yorgunluk, baş ağrısı, boğaz tahrişi, rinit, kaşıntı, ağrı, taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, dispne, dispepsi, asteni ve tümör lizis sendromunun özelliklerini içerebilir.
- Tümör yükü yüksek olan veya dolaşımında yüksek sayıda malign hücre bulunan hastalar sitokin salınım sendromu açısından risk altındadır. Bu durum ateş, titreme, titreme, ürtiker ve anjiyoödem yanı sıra şiddetli dispne, bronkospazm ve hipoksi (genellikle infüzyondan 1-2 saat sonra ortaya çıkar) olarak ortaya çıkabilir.
- Rituksimab ile tedavi edilen hastalarda anjina pectoris veya atriyal flutter ve fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği veya miyokard enfarktüsü meydana gelmiştir. Kalp hastalığı ve/veya kardiyotoksik kemoterapi öyküsü olan hastalar yakından izlenmelidir.
- Rituksimabın ilk dozunda hipotansiyon riski nedeniyle, rituksimab infüzyonundan 12 saat önce antihipertansif ilaçların kesilmesine dikkat edilmelidir.