

## COMPOSITION

Venclax 10 Tablet: Each film coated tablet contains Venetoclax INN 10 mg

Venclax 100 Tablet: Each film coated tablet contains Venetoclax INN 100 mg

## CLINICAL PHARMACOLOGY

Venetoclax is a selective and orally bioavailable small-molecule inhibitor of BCL-2. Venetoclax blocks the anti-apoptotic B-cell lymphoma-2 (BCL-2) protein, leading to programmed cell death of cancer cells. Overexpression of BCL-2 in some lymphoid malignancies has sometimes shown to be linked with increased resistance to chemotherapy.

## PHARMACODYNAMICS

Venetoclax induces rapid and potent onset apoptosis of cancer cells, powerful enough to act within 24h and to lead to tumor lysis syndrome. Selective targeting of BCL 2 with Venetoclax has demonstrated a manageable safety profile including patients with poor prognostic features. This drug is not expected to have a significant impact on the cardiac QT interval.

## PHARMACOKINETICS

### Absorption

Venetoclax peak exposures were achieved at 5 to 8 hours. Venetoclax steady-state exposures showed minimal accumulation and increased proportionally over the dose range of 300 to 900 mg.

### Distribution

Venetoclax is highly bound to human plasma protein. The mean blood-to-plasma ratio was 0.57. Volume of distribution of Venetoclax ranged from 256-321 L in patients.

### Metabolism

Studies demonstrated that Venetoclax is predominantly metabolized by CYP3A4/5. M27 was identified as a major metabolite in plasma with an inhibitory activity against BCL-2.

### Elimination

Terminal elimination half-life of Venetoclax was approximately 26 hours. Hepatic elimination is responsible for the clearance of Venetoclax from the systemic circulation. Unchanged Venetoclax accounted for 20.8% of the administered radioactive dose excreted in feces.

## INDICATIONS

- Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/ Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)

- Acute Myeloid Leukemia (AML)

## DOSAGE & ADMINISTRATION

### Dosing Schedule in patients with CLL

| Time            | Venetoclax Daily Dose |
|-----------------|-----------------------|
| Week 1          | 20 mg                 |
| Week 2          | 50 mg                 |
| Week 3          | 100 mg                |
| Week 4          | 200 mg                |
| Week 5 & beyond | 400 mg                |

Venetoclax should be taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity is observed.

### Dosing Schedule in patients with AML

| Time           | Venetoclax Daily Dose   |   |
|----------------|---|---|
| Day 1          | 100 mg  |   |
| Day 2          | 200 mg  |   |
| Day 3          | 400 mg  |   |
| Day 4 & beyond | 400 mg when dosing in combination with Azacitidine or Decitabin | 600 mg when dosing in combination with low dose Cytarabin |

## CONTRAINDICATIONS

Concomitant use of Venetoclax with strong CYP3A inhibitors at initiation is contraindicated.

## SPECIAL WARNING & PRECAUTIONS

- Tumor Lysis Syndrome (TLS): Premedicate with anti-hyperuricemias and ensure adequate hydration. Employ more intensive measures (intravenous hydration, frequent monitoring, hospitalization) as overall risk increases.
- Neutropenia: Monitor blood counts and for signs of infection; manage as medically appropriate.
- Immunization: Do not administer live attenuated vaccines prior to, during, or after Venetoclax treatment.
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause embryo-fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception during treatment.

## ADVERSE EFFECT

The most common adverse reactions were neutropenia, diarrhea, nausea, anemia, upper respiratory tract infection, thrombocytopenia, and fatigue.

## DRUG INTERACTION

- Avoid concomitant use of Venetoclax with strong CYP3A inducers or moderate CYP3A inducers.

- Avoid concomitant use of Venetoclax with a P-gp substrate. If a concomitant use is unavoidable, separate dosing of the P-gp substrate at least 6 hours before Venetoclax.

## LACTATION

There are no data on the presence of Venetoclax in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from Venetoclax is unknown, advise nursing women to discontinue breastfeeding during treatment with Venetoclax.

## PEDIATRIC USE

The safety and effectiveness of Venetoclax in pediatric patients have not been established.

## GERIATRIC USE

No overall differences in safety and effectiveness were observed between older and younger patients.

## OVERDOSE

There is no specific antidote for Venetoclax.

## STORAGE CONDITIONS

Store below 30°C & dry place, away from light and moisture. Keep out of the reach of children.

## PRESTATION & PACKAGING

Venclax 10 Tablet: Each commercial box contains 30 tablets in Alu-Alu blister pack.

Venclax 100 Tablet: Each commercial box contains 30 tablets in Alu-Alu blister pack.

## উপাদান

ভেনক্লক্স ১০ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে রয়েছে ভেনেটোক্লক্স আইএনএন ১০ মিগ্রা।

ভেনক্লক্স ১০০ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে রয়েছে ভেনেটোক্লক্স আইএনএন ১০০ মিগ্রা।

## ক্লিনিক্যাল ফার্মাকোলজি

ভেনেটোক্লক্স একটি নির্দিষ্ট ও মুখে খাওয়ার কার্যকারী ক্ষুদ্র মলিকিউল যা বি সি এল ২ কে বাধাশূন্য করে। ভেনেটোক্লক্স বি সেল লিফোমা ২ নামক প্রোটিনকে বাধাশূন্য করে ও ক্যান্সার সেল এর স্বাভাবিক মৃত্যু ঘটায়। কিছু লিফোমায়ড রোগের ক্ষেত্রে বি সি এল ২ এর অধিক কার্যকারিতা, কেমেথেরাপির কার্যকারিতাকে বাধাশূন্য করে।

## ফার্মাকোডায়নামিকস

ভেনেটোক্লক্স দ্রুত ও কার্যকর ভাবে ক্যান্সার সেল এর মৃত্যু ঘটায়, এমনকি ২৪ ঘণ্টার মধ্যে টিউমার লাইসিস সিনড্রোম ঘটায়। ভেনেটোক্লক্স ও বি সি এল ২ এর সুনির্দিষ্ট বন্ধন একটি কার্যকারী সুরক্ষা প্রদান করে এমনকি মুমূর্ষু রোগীর ক্ষেত্রে ও প্রযোজ্য। ওষুধটির কার্ডিয়াক কিউ টি এর মধ্যবর্তী সময়ের উপর তেমন কোন গুরুত্বপূর্ণ ভূমিকা নেই।

## ফার্মাকোকাইনেটিকস

### শোষণ

ভেনেটোক্লক্স সেবনের ৫-৮ ঘণ্টার মধ্যে এর সর্বচ্চো উপস্থিতি পরিলক্ষিত হয়। এটি পরিমাণ মতো সেবনে দেখে কম মাত্রায় জমা হয় এবং এই জমা করণ পরিমিত হারে বাড়তে থাকে যখন ৩০০-৯০০ মিগ্রা হারে ওষুধ গ্রহণ করা হয়।

### বন্টন

ভেনেটোক্লক্স মানবদেহের প্লাজমা প্রোটিন এর সাথে উচ্চমাত্রায় সংযুক্ত হয় এবং রক্তের সাথে প্লাজমার গড় তুলনা ০.৫৭। রোগীদের মধ্যে ভেনেটোক্লক্স এর তুলনামূলক বন্টনমাত্রা ২৫৬-৩২১ লিটার।

### বিপাক

নিরীক্ষার মাধ্যমে জানা যায়, ভেনেটোক্লক্স সাইটোক্রোম ৩ এ ৪/৫ এর মাধ্যমে বেশির ভাগ ক্ষেত্রে বিপাক হয়ে থাকে। প্লাজমাতে যে সব বিপাকীয় উপাদান পাওয়া যায়, তাদের মধ্যে অন্যতম এম ২৭ যা বিসিএল-২ কে বাধাগ্রস্ত করে।

### নিষ্কাশন

ভেনেটোক্লক্স এর চূড়ান্ত নিষ্কাশন অর্ধায়ু ২৬ ঘণ্টা। যকৃতের মাধ্যমে মূলত দেহ থেকে এটি নিষ্কাশন হয়ে থাকে। প্রয়োগমাত্রার ২০.৪% ভেনেটোক্লক্স অপরিবর্তিত অবস্থায় মলের মাধ্যমে নিষ্কাশিত হয়।

## নির্দেশনা

- ক্রনিক লিফোসাইটিক লিউকেমিয়া (সিএলএল)/ স্মল লিফোসাইটিক লিফোমা (এসএলএল)

- একিউট মায়োলোয়েড লিউকেমিয়া

## সেবনমাত্রা ও ব্যবস্থাবিধি

### সিএলএল/এসএলএল রোগীর ক্ষেত্রেঃ

| সময়কাল                  | সেবনমাত্রা/প্রতিদিন |
|--------------------------|---------------------|
| ১ম সপ্তাহ                | ২০ মিগ্রা           |
| ২য় সপ্তাহ               | ৫০ মিগ্রা           |
| ৩য় সপ্তাহ               | ১০০ মিগ্রা          |
| ৪র্থ সপ্তাহ              | ২০০ মিগ্রা          |
| ৫ম সপ্তাহ ও পরবর্তী সময় | ৪০০ মিগ্রা          |

ভেনেটোক্লক্স রোগের ক্ষেত্রে আশানুরূপ ফল না পাওয়া পর্যন্ত বা অনাকাঙ্ক্ষিত বিরূপ প্রতিক্রিয়া পরিলক্ষিত না পর্যন্ত প্রতিদিন একবার নির্দিষ্ট সময়ে মুখে সেবন করতে হবে।

### এএমএল রোগীর এর ক্ষেত্রে

| সময়কাল                 | সেবনমাত্রা/প্রতিদিন   |   |
|-------------------------|---|---|
| ১ম দিন                  | ১০০ মিগ্রা  |   |
| ২য় দিন                 | ২০০ মিগ্রা  |   |
| ৩য় দিন                 | ৪০০ মিগ্রা  |   |
| ৪র্থ দিন ও পরবর্তী সময় | ৪০০ মিগ্রা যখন সাইটাবিন বা ডেসিটাবিন এর সাথে একত্রে ব্যবহার করা হয় | ৬০০ মিগ্রা যখন স্বল্পমাত্রার সাইটাবিন এর সাথে একত্রে ব্যবহার করা হয়। |

## প্রতিনির্দেশনা

ভেনেটোক্লক্স সেবনের শুরু দিকে তীব্রমাত্রার সাইটোক্রোম ৩ এ প্রতিরোধকের সাথে একত্রে ব্যবহার প্রতিনির্দেশিত।

## বিশেষ সতর্কতা ও সাবধানতা

টিউমার লাইসিস সিনড্রোম এর ক্ষেত্রেঃ ভেনেটোক্লক্স সেবনের পূর্বে অবশ্যই এক্টি হাইপার ইউরিসেমিয়াস ব্যবহার হবে। এছাড়াও উচ্চ ঝুঁকির ক্ষেত্রে প্রয়োজনীয় ব্যবস্থা নিতে হবে।

রক্ত ষ্ণতার ক্ষেত্রেঃ নিয়মিত রক্ত পরীক্ষা করতে হবে এবং সংক্রমণের ক্ষেত্রে প্রয়োজনীয় চিকিৎসা ব্যবস্থা গ্রহণ করতে হবে।

টিকার ক্ষেত্রেঃ ভেনেটোক্লক্স সেবনের পূর্বে, সেবনের সময় বা পরবর্তীতে যে সব টিকা জীবন্ত উপাদান দিয়ে তৈরি, সেগুলো ব্যবহার করা যাবে না।

ক্রমজনিত সমস্যাঃ ভেনেটোক্লক্স মাতৃগর্ভে অবস্থিত ক্রমের ক্ষেত্রে ক্ষতি করতে পারে। এজন্য ক্রমের সম্ভাব্য ক্ষতির বিষয়ে মায়াদের অবগত করতে হবে। পাশাপাশি চিকিৎসাকালীন সময়ে গর্ভধারণ থেকে বিরত থাকতে হবে।

## বিরূপ প্রতিক্রিয়া

ওষুধটি সেবনে যেসব বিরূপ প্রতিক্রিয়া পরিলক্ষিত হয়, তাদের মধ্যে অন্যতম নিউট্রোপেনিয়া, ডায়রিয়া, বমিবমি ভাব, রক্তশূন্যতা, শ্বাসতন্ত্রের জটিলতা, শ্বেতকনিকার ষ্ণতা ও দুর্বলতা।

## অন্যান্য ওষুধের সাথে প্রতিক্রিয়া

- তীব্র বা মারাত্মক মাত্রার সাইটোক্রোম ৩ এ উত্তেজক ওষুধ গুলোর সাথে ভেনেটোক্লক্স একত্রে ব্যবহার করা যাবে না।

- পি জিপি ৩ জাতীয় ওষুধ গুলোর সাথে ভেনেটোক্লক্স একত্রে ব্যবহার করা যাবে না। যদি এ জাতীয় ওষুধ সেবন অত্যাবশ্যকীয় হয়ে থাকে তাহলে অবশ্যই ভেনেটোক্লক্স সেবনের ৬ ঘণ্টা পূর্বে সেবন করতে হবে।

দুগ্ধ দানকারী মায়ের ক্ষেত্রেঃ মাতৃ দুধে ভেনেটোক্লক্স এর উপস্থিতির কোন উপাত্ত নেই। যোহেতু অনেক ওষুধের উপস্থিতি মাতৃ দুধে পাওয়া যায় এবং দুধ পানকারী শিশুর ক্ষেত্রে এর ক্ষতির মাত্রা অজানা, সেজন্য ওষুধ সেবনকালে মায়াদের ক্ষেত্রে শিশুদের দুধ প্রদান থেকে বিরত থাকতে হবে।

শিশুদের ক্ষেত্রেঃ ভেনেটোক্লক্স এর কার্যকারিতা ও ব্যবহার নিরাপত্তা বিষয়ে তেমন কোন তথ্য নেই।

বয়স্কদের ক্ষেত্রেঃ শিশুদের ক্ষেত্রে ব্যবহারের ন্যায় প্রযোজ্য।

## ওভারডোজ

ভেনেটোক্লক্স এর ওভারডোজের ক্ষেত্রে নির্দিষ্ট কোন এক্টিভিটি নেই।

## সংরক্ষণ

ওষুধ সরবরাহকৃত মোড়কে ৩০° সে. তাপমাত্রার নিচে, শুকনো স্থানে এবং আলো ও আর্দ্রতা থেকে দূরে রাখুন। সকল ওষুধ শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

## উপস্থাপন ও মোড়ক

ভেনক্লক্স ১০ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি বাণিজ্যিক মোড়কে ৩০ টি ট্যাবলেট রয়েছে অ্যালু-অ্যালু ক্লিস্টার প্যাকে।

ভেনক্লক্স ১০০ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি বাণিজ্যিক মোড়কে ৩০ টি ট্যাবলেট রয়েছে অ্যালু-অ্যালু ক্লিস্টার প্যাকে।