



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

Inhibiteur BCL-2



- Antinéoplasique **inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2** (*B-cell lymphoma 2*)
- Indications : traitement des patients adultes atteints d'une **leucémie lymphoïde chronique (LLC)** :
 - *en monothérapie* : en présence de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ou en l'absence de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B
 - *en association* : au rituximab, pour les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

D'autres indications AMM existent mais sans prise en charge définie à ce jour.

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Comprimés pelliculés, portant la mention « V » gravée sur une face et le chiffre du dosage sur l'autre face ; existence de 3 dosages :
 - **10 mg** : boîte de 14 cp ronds, biconvexes, de couleur jaune clair
 - **50 mg** : boîte de 7 cp ovales, biconvexes, de couleur beige
 - **100 mg** : boîte de 7 cp, 14 cp ou 112 cp ovales, biconvexes, de couleur jaune clair
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacie de ville

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Initiation selon un schéma de titration de dose sur 5 semaines pour diminuer progressivement la masse tumorale et le risque de **syndrome de lyse tumorale (SLT)**. Dose initiale : 20 mg une fois par jour pendant 7 jours puis augmentation progressive de la dose quotidienne par palier de 7 jours → dose quotidienne de 50 mg ; puis 100 mg ; puis 200 mg ; puis atteinte de la dose quotidienne de 400 mg. En monothérapie, le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. En association au rituximab, le traitement est administré pendant 24 mois à partir du Cycle 1 Jour 1 du rituximab ; le rituximab est instauré à la fin du schéma de titration de dose (5 semaines révolues).

Adaptations posologiques à effectuer en cas de SLT, selon le type et le grade de toxicité manifestée et en cas de co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A (voir 4.2 RCP)

- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique ; surveillance du risque de SLT.
- IR **sévère** : dose non déterminée, administration selon balance bénéfico-risque ; surveillance étroite (risque accru de SLT).
- IH **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique ; surveillance étroite de tout signe de toxicité lors de la phase de titration.
- IH **sévère** : réduction de dose d'au moins 50% ; surveillance étroite de tout signe de toxicité.

Modalités de prise : 1 prise/jour
à heure fixe, de préférence le matin,
pendant un repas

- **En cas d'oubli** : prendre la dose manquée sauf si l'heure habituelle de la prochaine prise survient dans moins de 8h (risque de surdosage) ; dans ce cas, ne pas prendre la dose manquée et ne pas doubler la prise suivante. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

- ◆ NFS → Surveillance pendant toute la durée du traitement. Surveillance de tout signe/symptôme d'infection.
- ◆ Ionogramme sanguin → Evaluation à chaque augmentation de dose pendant la phase de titration de dose (*kaliémie, calcémie, phosphatémie, uricémie, créatininémie*)
- ◆ SLT → Survenue possible dès 6 à 8 heures suivant la 1^{ère} dose de vénétoclax et lors de chaque augmentation de dose → prise en charge urgente. Surveillances clinique (fièvre, frissons, nausées/vomissements, confusion, essoufflement, convulsions, arythmie cardiaque, urines foncées ou troubles, fatigue inhabituelle, douleurs musculaires ou articulaires, douleur ou distension abdominale) et biochimique.
- ◆ Contraception → Femme : contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 30 jours après.
- ◆ Grossesse/Allaitement → Utilisation déconseillée pendant la grossesse. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Inhibiteurs puissants du CYP3A <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés...</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Pendant la phase de titration : association contre-indiquée car \nearrow de la C° plasmatique du vénétoclax avec risque accru de SLT. - Après la phase de titration : réduire la dose de vénétoclax de 75%. - Après arrêt de l'inhibiteur du CYP3A, la dose de vénétoclax administrée avant l'instauration de l'inhibiteur doit être reprise 2 à 3 jours après.
	Millepertuis	\searrow C° plasmatique du vénétoclax (inefficacité)
Association déconseillée	Inhibiteurs modérés du CYP3A <i>Ciprofloxacine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil...</i>	<ul style="list-style-type: none"> - \nearrow C° plasmatique du vénétoclax (surdosage) : réduire la dose de vénétoclax de 50%. - Après arrêt de l'inhibiteur du CYP3A, la dose de vénétoclax administrée avant l'instauration de l'inhibiteur doit être reprise 2 à 3 jours après.
	Inducteurs du CYP3A <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, bosentan</i>	\searrow C° plasmatique du vénétoclax (inefficacité)
	Pamplemousse	\nearrow C° plasmatique du vénétoclax (surdosage)
Précaution d'emploi	<i>Colestyramine</i>	\searrow de l'absorption du vénétoclax (inefficacité) ; administration du vénétoclax au minimum 4 à 6 heures après le chélateur.
	<i>Amiodarone</i>	\nearrow des effets indésirables du vénétoclax par \searrow de son métabolisme hépatique. Surveillances clinique et biologique (dont hématologique) régulières et adaptation de la posologie du vénétoclax.
A prendre en compte	Statines	\nearrow C° statines ; surveillance étroite de la toxicité liée aux statines
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Hématologique	
Anémie, leucopénie, neutropénie, lymphopénie	Avis spécialiste pour suspension si neutropénie <u>grade ≥ 3</u> (PNN < 1 G/L) avec infection ou fièvre, ou toxicités hématologiques <u>grade 4</u> , lymphopénie exceptée (GB < 1 G/L, Hb < 6,5 g/dL, Plaquettes < 25 G/L) ; voir § 4.2 du RCP).
Gastro-intestinale	
Nausées, vomissements	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon sévérité (se référer à la fiche gestion des EI ⁴). Avis spécialiste pour suspension du traitement si <u>grade ≥ 3</u> (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation) ; voir § 4.2 du RCP).
Constipation	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique \pm anti-infectieux selon étiologie ⁴ . Avis spécialiste pour suspension du traitement si <u>grade ≥ 3</u> (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
Diarrhée	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité \pm anti-infectieux selon étiologie ⁴ . Avis spécialiste pour suspension du traitement si <u>grade ≥ 3</u> (augmentation de plus de 7 selles/j par rapport à l'état habituel) ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
Troubles généraux	
Fatigue	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique ; rechercher une anémie. Avis spécialiste pour suspension du traitement si <u>grade ≥ 3</u> (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
SLT	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Conduite d'une prophylaxie appropriée, incluant hydratation et agents hypouricémiants. En cas de modifications des paramètres biochimiques sanguins évocatrices d'un SLT, prendre contact avec le spécialiste pour suspension/adaptation posologique du traitement (voir § 4.2 du RCP).

D'autres EI peuvent survenir : infections (voies respiratoires supérieures, urinaires) ; liste non exhaustive (voir RCP).



Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 08/06/21) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020 ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr