

Vénétoclax

VENCLYXTO®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

Le **Vénétoclax** est un agent antinéoplasique. C'est un puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (B-cell lymphoma 2), médiateur de la survie tumorale. Le Vénétoclax initie la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (MOMP, mitochondrial outer membrane permeabilization), l'activation des caspases puis l'apoptose.

Présentation : comprimés pelliculés dosés à 10 mg, 50 mg et 100 mg

Caractéristiques :

- A conserver dans l'emballage d'origine, à température ambiante, sans dépasser 25°C.
- Médicament doit être prescrit par un médecin hospitalier spécialiste en oncologie ou en hématologie ou par un médecin compétent en cancérologie. Il est disponible en pharmacie de ville sur commande directe auprès du laboratoire ABBVIE (délai de 24h).

Indications

Le Vénétoclax est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints :

- d'une **leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.**
- d'une **leucémie lymphoïde chronique (LLC) en absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.**

Grossesse, allaitement

Venclyxto® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité. Une méthode efficace de contraception doit être instaurée pendant toute durée du traitement et être poursuivie pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement pour les femmes. Une contraception mécanique (par exemple préservatifs) doit être associée à la contraception hormonale. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Venclyxto®.

Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée:

La dose est augmentée progressivement sur 5 semaines :

- Semaine 1 : 20mg/j soit 2 comprimés à 10mg, 1 fois par jour pendant 7 jours
- Semaine 2 : 50mg/j soit 1 comprimé à 50mg, 1 fois par jour pendant 7 jours
- Semaine 3 : 100mg/j soit 1 comprimé à 100mg, 1 fois par jour pendant 7 jours
- Semaine 4 : 200mg/j soit 2 comprimés à 100mg, 1 fois par jour pendant 7 jours
- Semaine 5 et suivantes : 400mg/j soit 4 comprimés à 100mg, 1 fois par jour pendant 7 jours

Il est important de boire beaucoup d'eau pendant le traitement et commencer à boire au moins 1,5 à 2 litres d'eau par jour, deux jours avant le début du traitement.

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Troubles hématologiques: neutropénie	Surveillance hématologique à réaliser avec hémogramme complet. Adaptation du traitement (réduction posologie voire arrêt) en fonction des résultats.
Troubles gastro-intestinaux : Diarrhées Nausées Vomissements, Constipation	Nausées, vomissements : Boire entre les repas, faire plusieurs petits repas légers. Eviter les aliments gras, frais, épicés. Manger lentement. Traitement antiémétique standard éventuel. Constipation : privilégier une bonne hydratation et une activité physique régulière. Boire au moins 2 litres d'eau par jour. Fibres et traitement symptomatique laxatif sous avis médical. Diarrhées : Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Boire au moins 2L d'eau par jour et privilégiez les féculents, les carottes, les bananes. Traitement anti-diarrhéique dès les premiers signes. Une réhydratation orale ou intraveineuse peut être nécessaire. En cas de fièvre associée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Infections respiratoires et urinaires	Limitier les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Se laver souvent les mains. Réaliser un examen approfondi. En cas de fièvre supérieure à 38°C, consulter le médecin.
Syndrome de lyse tumorale : Hyperkaliémie Hyperuricémie hypocalcémie	Surveillance de la fonction rénale et du ionogramme sanguin. Boire au moins 2 litres d'eau par jours. Traitement par un agent hypouricémiant possible. Réhydratation par voie intraveineuse si nécessaire.
Asthénie	Repos fréquent. Garder une bonne hygiène de vie, pratiquer un exercice modéré (marche). Prudence en cas de conduite de véhicule.
Hyperphosphatémie	Réaliser un ionogramme sanguin. Adaptation du traitement en fonction des résultats : réduction de la posologie voire arrêt

Interactions médicamenteuses

Les **inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4** peuvent réduire l'exposition du Vénétoclax : **Anticonvulsivants** (Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne), **anti-infectieux** : (Rifampicine, Efavirenz, Névirapine, Griséofulvine, Corticoïdes fortes doses), **alcool** (prise chronique), **tabac**, **millepertuis** (*Hypericum perforatum*)

Les **inhibiteurs puissants du CYP3A** (kétocoazole, ritonavir, clarithromycine, itraconazole, voriconazole, posaconazol, pamplemousse, orange amère) au début du traitement et pendant le schéma de titration de dose sont contre-indiqués en raison du risque accru du Syndrome de lyse tumorale.

Les **inhibiteurs modérés du CYP3A4** doivent être évités dû au risque de toxicité : érythromycine, ciprofloxacine, diltiazem, fluconazole, vérapamil.

L'administration concomitante du Vénétoclax avec des substrats de la P-gp ou de la BCRP à marge thérapeutique étroite est déconseillée : digoxine, dabigatran, évérolimus, sirolimus.

Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes de toxicité avec des inhibiteurs des OATP1B1/1B3 et de la P-gp.


L'association avec la Warfarine (AVK) doit être faite avec précautions : surveillance accrue de l'INR.


Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.


La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie.


Conseils à donner aux patients


 Les comprimés de Venclyxto® doivent être avalés entiers (ni écrasés, ni mâchés), avec un verre d'eau, **au cours d'un repas**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire à **heure fixe**.

 Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des gélules.

 En raison de son métabolisme, ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes (ex : millepertuis). Le patient doit préciser à son médecin, la liste de ces médicaments avec ou sans ordonnance.

 Ne pas jeter les emballages ni les gélules à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

 A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine. Ne pas laisser à la portée des enfants.

 **En cas d'oubli d'une prise de moins de 8 heures**, prenez la dose. **En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures**, ne prenez pas la dose oubliée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain

 **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.**

 **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :**

- Fièvre, toux, dyspnée
- Palpitation

Pour une information complète, se reporter au RCP