



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM¹

Inhibiteur BCL-2



- Thérapie ciblée : **inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (B-cell lymphoma 2)**
 - Indications :
 - 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/ou avec l'obinutuzumab chez les patients non précédemment traités.
 - Patients adultes atteints de **Leucémie Aigüe Myéloblastique (LAM)** :
 - en association* avec la 5-azacitidine, nouvellement diagnostiquée chez les patients non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard
- D'autres indications AMM existent mais sans prise en charge définie à ce jour.*

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- 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 **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

- Pour les LLC** : 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). En association avec l'obinutuzumab, le traitement est administré pendant 12 cycles au total, chacun de 28 jours : 6 cycles en association puis 6 cycles en monothérapie. Commencer le schéma de titration sur 5 semaines à J22 du C1 et le poursuivre au J28 du C2. Puis 400 mg/jour de J1C3 au dernier jour de C12.
- Pour les LAM** : initiation selon un schéma de titration de dose: 1^{er} jour dose de 100 mg, 2^{ème} jour dose de 200 mg et 3^{ème} jour et au-delà, dose de 400 mg. le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

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** : administration selon balance bénéfice-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 :

- < 8h** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- > 8h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

En cas de vomissement : ne pas prendre de nouvelle dose.

Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. 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 (<i>kaliémie, calcémie, phosphatémie, uricémie, créatininémie</i>)
◆ 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 <u>clinique</u> (fièvre, frissons, nausées/vomissements, confusion, essoufflement, convulsions, arythmie cardiaque, urines foncées ou troubles, fatigue inhabituelle, douleurs musculaires ou articulaires, douleur ou distension abdominale) et <u>biochimique</u> .
◆ Contraception	Femme : contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 30 jours après (si contraception orale, associer une contraception mécanique)
◆ 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	Vaccins vivants atténués	Ne doivent pas être administrés pendant le traitement et ce jusqu'à reconstitution de la population lymphocytaire B
	Inhibiteurs puissants du CYP3A <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés...</i>	- Pendant la phase de titration : LLC : association contre-indiquée car ↗ de la C° plasmatique du vénétoclax avec risque accru de SLT. LAM : adaptation posologique selon tableau 7 (voir § 4.2 du RCP) - Après la phase de titration : réduire la dose de vénétoclax d'au moins 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.
Association déconseillée	Millepertuis	↘ C° plasmatique du vénétoclax (inefficacité)
	Inhibiteurs modérés du CYP3A <i>Ciprofloxacine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil...</i>	↗ C° plasmatique du vénétoclax (surdosage) : réduire la dose de vénétoclax d'au moins 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>	↘ C° plasmatique du vénétoclax (inefficacité)
	Pamplemousse	↗ C° plasmatique du vénétoclax (surdosage)
Précaution d'emploi	Inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP	↗ C° plasmatique du vénétoclax (surdosage). A éviter en début de traitement et pendant la phase de titration de dose. Si administration nécessaire : surveillance étroite
	Colestyramine	↘ de l'absorption du vénétoclax (inefficacité) ; administration du vénétoclax au minimum 4 à 6 heures après le chélateur.
A prendre en compte	Amiodarone	↗ des effets indésirables du vénétoclax par ↘ de son métabolisme hépatique. Surveillances clinique et biologique (dont hématologique) régulières et adaptation de la posologie du vénétoclax.
	Statines	↗ 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
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP). En cas de diarrhée : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (augmentation de 7 selles ou plus/j par rapport à l'état habituel) ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leucopénie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (0,5 < PNN < 1 G/L) avec infection ou fièvre, ou toxicités hématologiques grade 4 (hors lymphopénie) (GB < 1 G/L, Hb < 6,5 g/dL, Plaquettes < 25 G/L) ; voir § 4.2 du RCP).
Infections et infestations	
Infection des voies aériennes sup, sinusite, infections urinaires	Sensibiliser le patient sur les mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). L'informer que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
SLT	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Conduite d'un traitement préventif approprié, incluant hyperhydratation et agents hypouricémiants + arrêt des médicaments néphrotoxiques ; l'alcalinisation de l'hyperhydratation n'est pas systématique (prévient la formation de cristaux d'urate de sodium mais favorise les cristaux phospho-calciques). En cas de modifications des paramètres biochimiques sanguins évocatrices d'un SLT (hyperuricémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, ↗ LDH), avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension (voir § 4.2 du RCP).
Troubles généraux	
Fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP)

D'autres EI peuvent survenir : septicémie, vertiges, arthralgie, céphalées, hypotension, hémorragie, stomatite, dyspnée... ; 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 18/12/23) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 09/2023 ; 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