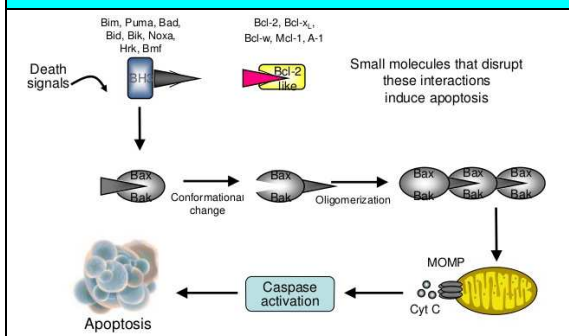


VENCLYXTO[®] vénétoclax

INDICATION AMM



Le vénétoclax est un agent antinéoplasique, puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*). Venclyxto[®] en monothérapie est indiqué pour le traitement de la 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.
- en l'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.




CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, ou aux médecins compétents en maladie du sang. Il est disponible dans les **pharmacies hospitalières**.

Pris en charge par les Collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre d'ATU de cohorte, selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Trois présentations sont disponibles, sous forme de plaquettes thermoformées de comprimés pelliculés:

	rond biconvexe de couleur jaune clair dosé à 10 mg		ovale biconvexe de couleur beige dosé à 50 mg		ovale biconvexe de couleur jaune clair dosé à 100 mg
---	---	---	--	---	---

A conserver à une température inférieure à 25°C. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La dose initiale est de 20 mg de vénétoclax une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement sur une période de 5 semaines (phase de titration) jusqu'à la dose quotidienne recommandée de 400 mg. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYP3A4 modifient la concentration du vénétoclax. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Pamplemousse (jus et pulpe) oranges amères, carambole Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux inhibiteurs de protéases Macrolides	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

L'administration concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre indiquée en début de traitement et pendant la phase de titration (risque de Syndrome de Lyse Tumorale SLT).

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

Il est recommandé de surveiller étroitement l'INR chez les patients traités par la warfarine.

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement et ce jusqu'à la reconstitution de la population lymphocytaire B.

L'administration concomitante de chélateurs des acides biliaires avec vénétoclax n'est pas recommandée car elle pourrait réduire l'absorption du vénétoclax.

L'administration concomitante de substrats de la P-gp ou de la BCRP à marge thérapeutique étroite (par exemple, digoxine, dabigatran, évérolimus, sirolimus) avec vénétoclax est déconseillée.

Les inhibiteurs de la P-gp ou de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) sont à éviter.

En cas d'utilisation concomitante d'une statine (substrat de l'OATP) avec le vénétoclax, une surveillance étroite de la toxicité liée aux statines est recommandée. (RCP 17 07 2017)

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

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Neutropénie, anémie	La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste	Une adaptation du traitement (réduction de posologie voire arrêt) en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Diarrhée	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable.	Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Nausées, vomissements	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste en oncologie.
Fatigue	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule. Recherche d'anémie.
Infection	Surveillance des signes évocateurs d'infection des voies respiratoires sup.	Bilan sanguin à réaliser. voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.
Constipation	Privilégier une bonne hydratation, une alimentation riche en fibre et une activité physique régulière.	Boire au moins 2 litres d'eau par jour. En cas de constipation prolongée, mise en place d'un traitement par laxatifs.
Troubles du métabolisme	Hyperphosphatémie, hyperkaliémie, hypocalcémie	En cas de contractions musculaires, d'un état de faiblesse grave, de crampes, d'épisodes de confusion et de troubles du rythme cardiaque, voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.
Syndrome de Lyse tumorale	A l'initiation du traitement les patients doivent être évalués en hospitalisation pour déterminer le risque , et recevoir une prophylaxie appropriée pour un SLT, incluant hydratation et agents hypo-uricémiants.	En cas de modifications des paramètres biochimiques sanguins évocatrices d'un SLT, voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Le VENCLYXTO® se prend quotidiennement, en entier, **en une prise par jour** le matin au cours **d'un repas**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas. Boire beaucoup d'eau particulièrement entre 1,5 et 2 litres d'eau par jour pendant la phase de titration, en commençant 2 j avant la 1^{ère} dose.



Il ne faut pas jeter les **emballages entamés ni les comprimés à la poubelle** mais les rapporter au **pharmacien pour aide dans les prises**.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.



A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (ex millepertuis) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.**



Le VENCLYXTO® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par vénétoclax et pendant 30 jours après la fin du traitement. L'innocuité du vénétoclax pendant l'allaitement n'a pas été établie.



Il ne faut pas consommer de pamplemousse, de jus de pamplemousse, d'oranges amères ou de carambole au cours du traitement.



Il ne faut pas arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise :
- ≤ 8 heures, le patient peut prendre la dose prescrite.
- > 8 heures, le patient ne doit pas prendre de dose ni doubler la prise suivante. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- troubles de rythme cardiaque, essoufflement, convulsions, confusion mentale, fatigue inhabituelle, urines foncées ou troubles... (symptômes de Syndrome de Lyse Tumorale)

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du 17 07 2017

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL
- à l'ICO René Gauducheau Nantes, CHD La Roche/Yon