SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

VENETOCLAX - VENCLYXTO®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Cytotoxique : inhibiteur BCL-2	10 mg 50 mg 100 mg	

Indications AMM

- **AMM**
- **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)** en présence d'une anomalie TP53 (délétion 17p ou de mutation TP53) en première ligne en monothérapie
- **LLC** en monothérapie après échec d'une chimiothérapie associée à un anti-CD20
- **LLC** en association au rituximab chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur
- **Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)** en association avec la 5-azacitidine, nouvellement diagnostiquée chez les patients adultes non-éligibles à une chimiothérapie d'induction standard

D'autres indications hors-AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, au cours d'un repas	
En continu	

- Posologie :
- **LLC : 20 mg / jour** pendant 7 jours puis **augmentation par palier hebdomadaire** sur 5 semaines jusqu'à atteindre la dose de **400 mg x1/jour** (pour limiter le risque de syndrome de lyse tumorale)semainesPosologie120 mg x1/jour250 mg x1/jour3100 mg x1/jour4200 mg x1/jour> 5400 mg x1/jour
- **LAM :** 100 mg / jour puis **augmentation par palier** sur 3 jours jusqu'à atteindre la dose de 400 mg x1/jour (en l'absence d'inhibiteur des CYP3A4)JoursPosologieSans inhibiteur CYP 3A41100 mg x1/jour2200 mg x1/jour> 3400 mg x1/jourAssociation avec inhibiteur modéré150 mg x1/jour2100 mg x1/jour> 3200 mg x1/jourAssociation avec inhibiteur puissant110 mg x1/jour220 mg x1/jour350 mg x1/jour> 4100 mg x1/jour
- Adaptation des doses possibles de 10 à 300 mg x1/jour en fonction de la tolérance, en cas d'association à un inhibiteur modéré ou sévère des CYP3A4
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 8h
- En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante
- Comprimés **à avaler entiers avec un verre d'eau**, sans être croqués, écrasés ou cassés
- Comprimés à prendre à heure fixe, au cours d'un repas
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**
- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang (Oncologie-hématologie, Médecine interne)

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Trouble du métabolisme et nutrition			
Hyperphosphatémie Syndrome de lyse tumorale Hypocalcémie Hyperuricémie Hyperkaliémie	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 à 4	**Patients à risque :** masse tumorale élevée, comorbidités, anomalie de la fonction rénale **Symptômes :** N/V, diarrhée, crampes ou contractions musculaires, mictions moins fréquentes, confusion, crises épilepsies… **Surveillance** par un bilan biochimique (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine). **Prise en charge en urgence** dès 6 à 8 heures suivant la 1ère dose et lors de chaque augmentation de dose. *Pendant la phase de titration :* Hydratation abondante (2 litres d'eau par jour durant les 2 jours précédant la première dose puis durant les 2 jours précédant chaque augmentation de dose). Hydratation possible par voie intraveineuse. Prescription possible d'agents hypo-uricémiants 2 à 3 jours avant le début du traitement puis durant la période de titration.
Hématologiques			
Anémie Neutropénie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance NFS régulière. Arrêt du temporaire du traitement si PNN ? 1G/L, ou hémoglobine ? 8 g/dL.
Infectieux			
Neutropénie fébrile Infections urinairesInfection des voies respiratoires supérieures	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 4	Surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C. Contact avec des personnes malades à éviter. **Vaccinations** recommandées: grippe, pneumocoque.
Affections gastro-intestinales			
Constipation	TRES FREQUENT	1 - 4	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Diarrhées	TRES FREQUENT	1 - 4	Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.
Nausées Vomissements Douleurs abdominales	TRES FREQUENT	1 - 4	Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Troubles généraux			
Fatigue	TRES FREQUENT	1 à 4	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager.
Investigations			
Augmentation de la créatininémie	FREQUENT	1 à 4	Surveillance par un bilan rénal régulier. Adaptation posologique ou arrêt de traitement possible.

Populations particulières et recommandations

- Insuffisance hépatique : Métabolisation hépatique majeure (99,9 %). Aucune adaptation posologique en cas de d'insuffisance hépatique légère à modérée. Surveillance étroite en cas d'insuffisance hépatique modérée (majoration des effets indésirables). En l'absence de données, non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale : Élimination rénale mineure. Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. En l'absence de données, non recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère à terminale ou chez le patient hémodialysé. Surveillance étroite des signes de syndrome de lyse tumorale.

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

- Patients âgés : Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé > 65 ans.
- Population pédiatrique : Aucune donnée disponible chez l'enfant de moins de 18 ans.



Bilan biologique

Bilan biochimique (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) avant la première dose puis avant chaque augmentation de dose pendant la phase de titration. Surveillance NFS régulière Chez les patients à risque de syndrome de lyse tumorale (masse tumorale importante, anomalie de la fonction rénale) : bilan biochimique 6 à 8 heures puis 24 heures après la première dose. Surveillance après chaque augmentation de dose pendant la phase de titration



Grossesse et allaitement

Grossesse contre-indiquée. Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes pendant le traitement et 1 mois après. Si contraception hormonale, associer une contraception mécanique. Allaitement contre-indiqué pendant le traitement.

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	P-gp	BCRP
Substrat			
Inducteur			
Inhibiteur			

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

- Avec les inhibiteurs du CYP3A : **augmentation des concentrations plasmatiques du venetoclax pouvant majorer les effets indésirables** (notamment le syndrome de lyse tumorale)

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil **Antifongiques azolés :** fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. **Antibiotiques macrolides :** clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase :** indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir nelfinavir, etc. **Autres:** cimétidine	**Conseil(s) :** **Phase titration** • contre-indication avec les inhibiteurs puissants • adaptation posologique avec les inhibiteurs modérés (-50%) **Post titration** • adaptation posologique avec les inhibiteurs puissants (-75 %), modérés (-50%) **Adapation posologique à l'arrêt de l'inhibiteur** (5 demi vie après l'arrêt)

- Avec les inducteurs du CYP3A : **diminution de la concentration plasmatique du venetoclax pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **Antibiotiques :** rifampicine, rifabutine **Autres:** efavirenz, bosentan, dexamethasone (usage systémique)	**Conseil(s) :** Association déconseillée.

- Avec les inhibiteurs de P-gp et BCR : **augmentation de concentrations plasmatiques du venetoclax pouvant majorer les effets indésirables**

amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol, ciclosporine, tacrolimus, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, fluoxétine, paroxétine, sertraline, atorvastatine, tamoxifène	**Conseil(s) :** Association déconseillée pendant la phase de titration

- Avec les inducteurs de P-gp et BCR : **diminution des concentrations plasmatiques du venetoclax pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Rifampicine, rifabutine, carbamazépine, névirapine	**Conseil(s) :** Association déconseillée

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

- Avec les substrats de P-gp et BCRP : **augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer les effets indésirables**

[P-gp] **Cardiovasculaires :** digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran [P-gp] **Antirétroviraux :** saquinavir, maraviroc [P-gp] **Immunodépresseurs :** ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus [P-gp] loperamide, ondansetron [BCRP] **Anticancéreux :** methotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, topotecan [BCRP] rosuvastatine, sulfasalazine	**Conseil(s) :** Prudence en cas d'association

- Avec les substrats de l'OATP1B1 : **augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer les effets indésirables**

Bosentan, ézétimibe, glibenclamide, repaglinide, valsartan	**Conseil(s) :** Prudence en cas d'association

Statines	**Conseil(s) :** Risque de rhabdomyolyse, surveillance étroite recommandée

- Avec d'autres médicaments

Chélateurs acides biliaires : colestyramine	**Conseil(s) :** Association déconseillée, diminution de l'absorption pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique. Prises espacées de 4 à 6 heures après le chélateur

Warfarine	**Conseil(s) :** Augmentation des concentrations plasmatiques de la warfarine pouvant majorer les effets indésirables. Surveillance étroite de l'INR

- Avec certains vaccins

Vaccins contre la fièvre jaune	**Conseil(s) :** Association contre-indiquée: risque de maladie vaccinale généralisée mortelle

Vaccins vivants atténués	**Conseil(s) :** Association déconseillée: prescription d'un vaccin inactivé lorsqu'il existe

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte..

Inducteur du CYP3A4 contre-indiqué durant la période de traitement : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Inhibiteur du CYP3A4 contre-indiqué durant la période de traitement : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Carambole, Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Pouvant majorer une hyperkaliémie : Séné, Pissenlit

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Pouvant majorer une hématotoxicité : Olivier

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com