SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

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

EVEROLIMUS - VOTUBIA®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : Inhibiteur de kinases mTOR	2,5 mg, 5 mg, 10 mg (comprimé) 2 mg, 3 mg, 5 mg (comprimé dispersible)	

Indications AMM

Votubia comprimé® :

- Angiomyolipome rénal (AR) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) présentant un risque de complications mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.

Votubia® comprimé et Votubia® comprimé dispersible :

- Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) non candidats à une résection chirurgicale du SEGA

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas	
En continu	

Posologie : **Votubia® Comprimé (AR)** : La posologie est de **10 mg en une fois par jour**. **Votubia® Comprimé dispersible ou comprimé (SEGA)** : La posologie initiale est de **4,5 mg/m²** (Surface corporelle selon la formule de Dubois) et de **7 mg/m²** pour les enfants de 1 an à moins de 3 ans.

- La concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée au moins 1 semaine après l'instauration du traitement pour les enfants de moins de 3 ans et environ 2 semaines après pour les patients de 3 ans et plus. La concentration résiduelle recherchée est de 5 à 15 ng/mL. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale.
- Le médicament peut être pris pendant ou en dehors des repas, de façon constante, à la même heure.
- La posologie peut être diminuée en cas de mauvaise tolérance clinique. L'instauration d'une fenêtre thérapeutique d'une semaine peut aussi être envisagée.
- Les comprimés dispersibles ou non ne peuvent être écrasés ou coupés. Ils peuvent être dissous dans de l'eau.
- En cas d'oubli ou de vomissement, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose prévue et noter l'oubli ou le vomissement.
- **Les comprimés et les comprimés dispersibles ne doivent pas être utilisés de façon interchangeable.**

Conditions de prescription et délivrance

- **Liste I**
- Prescription hospitalière
- Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement.

Effets indésirables

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

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Infections			
Infections	TRES FREQUENT		• Traitement approprié de toute infection jusqu'à guérison avant l'instauration du traitement. • En cas d'infection, arrêt immédiat temporaire ou définitif de Votubia®. • Surveillance des signes d'alertes infectieux. • Se laver les mains, éviter le contact avec des personnes malades
Hématologique			
Anémie	FREQUENT		Bilan biologique avant et régulièrement pendant le traitement
Thrombopénie, neutropénie, leucopénie, lymphopénie	FREQUENT		Arrêt traitement si PQ < 50.000/mm^3, PNN <1 G/L puis adaptation. Se laver les mains, éviter le contact avec des personnes malades. Eviter les anti-inflammatoires (risque saignements).
Trouble du métabolisme			
Hyperglycémie	TRES FREQUENT		Grade 4 : Nécessite un arrêt du traitement
Hypercholestérolémie	TRES FREQUENT		Surveillance de la cholestérolémie et la triglycéridémie avant et pendant le traitement.
Affections du système nerveux			
Dysgueusie, Céphalées	FREQUENT		
Affections respiratoires			
Pneumopathie, Toux, Dyspnée	FREQUENT		Surveillance renforcée. Augmentation du risque de pneumopathie interstitiellle.
Gastro-intestinales			
Stomatites	TRES FREQUENT		Hygiène buccale : brossage + bain de bouche sans alcool
Diarrhées	TRES FREQUENT		Traitement antidiarrhéique possible (lopéramide). Surveiller une déshydratation.
Nausées, vomissements	TRES FREQUENT		Prescription d'un antiémétique possible (neuroleptiques).
Cardio-vasculaire			
Hypertension artérielle	FREQUENT		Prescription d'un antihypertenseur possible. Suivi de la tension artérielle avant le traitement, et pendant le traitement. Adaptation de la posologie si hypertension sévère ou non contrôlée par le traitement.
Hémorragies	TRES FREQUENT		Prudence chez les patients sous anticoagulants (surveillance périodique des plaquettes et de l'INR) Imprévisible
Cutanée			
Acnée, sécheresse, prurit, rash, syndrome main-pied	TRES FREQUENT A FREQUENT		Prévention : crème émolliente, manucure et pédicure avant traitement. Protection solaire par écran total. Traitement local possible par crèmes cicatrisantes, corticoïdes ou kératolytiques.
Effets généraux			

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

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Fatigue, asthénie, perte de poids	TRES FREQUENT		Conseils : maintenir une activité physique régulière et des horaires de sommeil régulier. Limiter les siestes à 2h/j au calme

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique** : L'activité pharmacologique globale est dû à l'évérolimus non métabolisé. Adaptation en cas d'insuffisance hépatique modérée à 7,5 mg/jour (Child-Pugh A), voire 5 mg/jour (Child-Pugh B) et à 2,5 mg/jour en d'insuffisance hépatique sévère.
- **Insuffisance rénale** : l'évérolimus est éliminé majoritairement par voie fécale. Il n'y a pas d'adaptation à la fonction rénale.
- **Patients âgés** : les études ne montrent pas d'effets indésirables majorés chez les patients > 65 ans.
- **Autre :** aucune donnée chez l'enfant



Bilan biologique

Conservation à 25°C à l'abri de l'humidité Surveillance régulière par un bilan biologique (NFS, hépatique, thyroïdien, protéinurie et hématurie)



Grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement non recommandés Surveillance de la tension artérielle

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	P-gp	2D6
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 puissants du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques de l'évérolimus pouvant majorer les effets indésirables.**

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, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc. **Autre** : Cimétidine	**Conseil(s) :** Association déconseillée.Réduction de 50% la dose initiale d'évérolimus en cas d'association avec des inhibiteurs modérés envisageable. En raison de la variabilité entre les sujets, une surveillance étroite des effets indésirables est recommandée.Si l'inhibiteur modéré est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 2 à 3 jours avant de reprendre la dose d'Afinitor utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inducteurs enzymatiques puissants : **Diminution des concentrations plasmatiques 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

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **Antibiotiques** : rifampicine, rifabutine **Autres** : efavirenz, bosentan	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Si association, une augmentation progressive de la posologie est envisageable jusqu'à 20 mg/jour par palier de 5 mg. Prudence en cas d'arrêt de l'inducteur.

Avec les **autres médicaments substrat du CYP3A4**

Substrats CYP 3A4 : **Antihypertenseurs et antiarythmiques** : amiodarone, diltiazem, verapamil **AVK** : warfarine, fluindione, acenocoumarol **Immunosuppresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Antirétroviraux** : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir **Autres** : Carbamazepine, clozapine, alprazolam, amitriptiptyline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine	**Conseil(s) :** Association à prendre en compte

Autres

Vaccins vivants	**Conseil(s) :** A éviter, baisse de l'efficacité

Autres

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	**Conseil(s) :** Cas d'œdèmes de Quincke rapportés en association avec l'évérolimus

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.

Inhibiteur du CYP 3A4 : Jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), 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

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Favorisant une hémorragie : Ail, Angélique de Chine, Arnica, Bardane, Boldo, Bourrache, Café, camomille, Cannelle, Cassis, Chia, Curcuma, Céleri, Fennugrec, Ginkgo Biloba, Griffe de chat, Harpagophytum, Kava, Lavande, Lin, Maté, Onagre, Pélargonium, Piment de Cayenne, Quinine Rouge, Reine des Prés, Romarin, réglisse, Safran, Sauge, Saule, Séné, Thé, Trèfle Rouge, huiles de poisson, vitamine E

Favorisant une hypertension : Ginkgo Biloba, Orange de Séville, Petit Houx, Réglisse, Yohimbe

Favorisant une immunodépression : 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