



AFINITOR® évérolimus

INDICATION AMM

L'évérolimus est un inhibiteur de la protéine mTOR (protéine kinase). Il inhibe ainsi la croissance et la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires. Il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*. L'évérolimus est indiqué dans le traitement :

- **du cancer du rein avancé** chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF
- de **tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique** non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte
- de **tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire** non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte
- **du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs**, HER2/neu négatif, en association avec l'éméstantane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans **les pharmacies de ville**.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES

Trois présentations sont disponibles, par boîtes de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées :

- Comprimés à 2.5 mg (1408,95€)
- Comprimés à 5 mg (2716,59 €)
- Comprimés à 10 mg (3500,11 €)

A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité, à une température inférieure à 25°C. Ne pas laisser à la portée des enfants.

POSOLOGIE

La dose recommandée est de 10 mg d'évérolimus par voie orale.

Les comprimés d'évérolimus doivent être **avalés entiers**, de préférence avec de l'eau, en **une prise unique, à la même heure**. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

INTERACTIONS

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur modéré de la P-glycoprotéine (P-gp). *In vitro*, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6. Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur la P-gp, le CYP3A4. De plus, les médicaments métabolisés par le CYP2D6 peuvent voir leurs concentrations augmenter.

INHIBITEURS DU CYP 3A4 : augmentation de la toxicité de l'évérolimus	INDUCTEURS DU CYP 3A4 : moindre efficacité de l'évérolimus	SUBSTRATS DU CYP2D6 : augmentation des concentrations des médicaments sous-jacents
Pamplemousse et son jus Amiodarone, quinidine, nicardipine Diltiazem, vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéases Aprépitant	Anticonvulsivants Anti-infectieux Griseofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses	Bétabloquants, antiarythmiques Antidépresseurs, antalgiques (codéine, oxycodone, ...) Neuroleptiques Antiviraux

L'utilisation des **vaccins vivants** doit être évitée pendant le traitement par évérolimus (exemples de vaccins vivants : anti-grippal, anti-rougeoleux, anti-ourlien, anti-rubéoleux, anti-poliomyélique buvable, anti-tuberculeux ou BCG (Bacillus Calmette-Guérin), anti-amaril, anti-varicelle et anti-typhoïdique Ty21a).

Tisanes ou préparation de phytothérapie : attention aux plantes dont les interactions sont mal connues.

EFFETS INDESIRABLES



<i>Neutropénie, thrombopénie, anémie</i>	⇒	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.
<i>Complication de la cicatrisation des plaies</i>	⇒	Une altération de la cicatrisation a été observée.	⇒	La prudence est donc requise avec l'utilisation d'évérolimus dans la phase péri-opératoire.
<i>Augmentation des ALAT et des ASAT</i>	⇒	Faire pratiquer régulièrement un dosage de ces 2 enzymes.	⇒	Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique éventuelle.
<i>Nausées et vomissements</i>	⇒	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	⇒	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si plus d'un vomissement par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
<i>Augmentation de la créatinine</i>	⇒	Surveiller l'urémie ou la créatininémie avant le début du traitement puis régulièrement ensuite.		
<i>Pneumopathies non infectieuses</i>	⇒	Le diagnostic doit être envisagé dès l'apparition de signes et symptômes non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux, ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou toutes autres causes non médicamenteuses ont été exclues.	⇒	Selon la sévérité des symptômes, l'interruption du traitement pourra être envisagée jusqu'à amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée. L'évérolimus pourra être réintroduit à la dose de 5 mg/jour en fonction des circonstances cliniques individuelles : à voir avec le spécialiste.
<i>Diarrhée</i>	⇒	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	⇒	Surveillance particulière chez les patients de plus de 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si au moins 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
<i>Stomatite, mucites</i>	⇒	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée (bains de bouche au bicarbonate de sodium avec corticoïdes).	⇒	En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.
<i>Augmentation du glucose, du cholestérol et des triglycérides</i>	⇒	La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par évérolimus et régulièrement ensuite. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant instauration du traitement par évérolimus.	⇒	L'instauration d'un traitement hypolipémiant peut être envisagée. Attention toutefois aux interactions avec certaines statines métabolisées par le CYP3A4.

RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés. Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur. **Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.** Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien**.

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

Le patient doit préciser à son médecin ou pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.

La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués pendant le traitement par AFINITOR®. Utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Si une prise a été oubliée, la dose manquée ne doit pas être rattrapée. Prendre la dose suivante habituellement le lendemain.

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence
- signes hémorragiques
- d'essoufflement, d'hypoxie, épanchement pleural, toux, ou dyspnée.