

Fiche aide professionnel de santé

EVEROLIMUS AFINITOR®

Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Formes / Présentation / Prix

- **Formes** : Comprimés ovales, blancs à jaunâtres, non sécables, dosés à :
- 2,5 mg (inscription « NVR » sur une face et « LCL » sur l'autre face)
 - 5 mg (inscription « NVR » sur une face et « 5 » sur l'autre face)
 - 10 mg (inscription « NVR » sur une face et « UHE » sur l'autre face)



- **Présentation** : Boîte de 30 comprimés en plaquettes thermoformées.

- **Prix** : 1 409 € la boîte de 30 comprimés à 2,5 mg, soit 47 € le comprimé.
 2 717 € la boîte de 30 comprimés à 5 mg, soit 91 € le comprimé.
 3 500 € la boîte de 30 comprimés à 10 mg, soit 117 € le comprimé.

Conditions de prescription et délivrance

- Liste I.
- Médicament à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Classe pharmacologique

Agent antinéoplasique.

Inhibiteur sélectif de la sérine-thréonine kinase m-TOR (mammalian Target Of Rapamycin) dont l'activité est dérégulée dans de nombreux cancers humains.

Il agit en inhibant l'angiogénèse et la prolifération des cellules tumorales, en induisant l'apoptose et en réduisant le métabolisme cellulaire.

Indications de l'AMM

- **Cancer du rein avancé** chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF (facteur de croissance de l'épithélium vasculaire) exemple : Sunitinib (Sutent[®]), Sorafénib (Nexavar[®]).
- **Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique** non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.
- **Cancer du sein avancé avec des récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif, en association avec l'exémestane (Aromasine[®])**, 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.

Posologie

➤ **10 mg par jour** aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé, ou jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable.

➤ **La posologie peut alors être diminuée à 5 mg par jour** ou le traitement peut être interrompu temporairement (par ex : une semaine) suivi d'une reprise à 5 mg.

Insuffisance hépatique légère : posologie réduite à 7,5 mg par jour.

Insuffisance hépatique modérée : posologie réduite à 5 mg par jour.

Insuffisance hépatique sévère : utilisation non recommandée.

Mode d'administration

Everolimus doit être pris **une fois par jour** à la **même heure chaque jour**, avec ou sans aliments de façon constante (pour une biodisponibilité répétable).

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni écrasés.

En cas d'oubli ne pas prendre une dose supplémentaire.

Précautions d'emploi

- **Risque élevé d'apparition de pneumopathies non infectieuses** (symptomatologie non spécifique : toux, dyspnée, hypoxie, épanchement pleural). Cet effet a été décrit chez 12% des patients traités. Il s'agit d'un effet de classe.

- **Risque d'ulcérations buccales** : aphtes, stomatite, mucite...

Une hygiène soigneuse de la bouche est recommandée.

Des bains de bouche sans alcool ni eau oxygénée ni antifongiques (sauf si l'infection fongique a été diagnostiquée) peuvent être conseillés après chaque repas.

- **Risque d'infection** : l'évérolimus possède des propriétés immunosuppressives et peut prédisposer les patients aux infections. En cas d'infections actives le traitement peut être suspendu, en présence d'une infection fongique systémique invasive il doit être arrêté définitivement.

- **Bilan biologique avant instauration** du traitement et **surveillance** au cours du traitement de :

*la fonction rénale (créatinémie, urémie),

*la glycémie, la lipidémie

*NFS, plaquettes (thrombopénie, lymphocytopénie, neutropénie, anémie)

- Ce médicament **contient du lactose**, ne pas l'administrer chez les patients ayant une intolérance au galactose, un déficit en lactase, une malabsorption du glucose/galactose (maladies héréditaires rares)

- Complication de la cicatrisation des plaies (prudence en phase péri-opératoire)

- Contraception obligatoire pendant le traitement.

Interactions médicamenteuses

- Everolimus est un substrat du CYP3A4 et un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P (PgP) : **prendre en compte l'association à des inducteurs et des inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP :**

Inhibiteurs CYP3A4 = antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine, pamplemousse, réglisse...

Inducteurs CYP3A4 = rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, millepertuis, aprépitant, alcool, dexaméthasone...

- Certaines vaccinations peuvent être rendues inefficaces car l'évérolimus a un effet immunosuppresseur important.

La vaccination par des vaccins vivants atténués doit être évitée.

Contre-indications

Hypersensibilité à l'évérolimus, aux autres dérivés de la rapamycine ou à l'un des excipients.

Grossesse/Allaitement

- Allaitement interdit

- Ne pas utiliser chez la femme enceinte.

Effets indésirables les plus fréquents **Prévention et conduite à tenir en cas :**

Troubles hématologiques : très fréquents

Neutropénie, thrombopénie, anémie.

Prévention = NFS et plaquettes régulières.

Que faire ? Surveillance des signes évocateurs d'infection et/ou d'hémorragie.

En cas d'infection fongique systémique invasive déclarée : arrêt immédiat et définitif du traitement

Troubles cutanés : très fréquents

Rash, sécheresse cutanée, prurit

Fréquents : érythème, exfoliation, altération des ongles, dermatite acnéiforme, complication de la cicatrisation des plaies.

Prévention = crème hydratante, protection solaire, maquillage hypoallergénique, savon surgras.

Que faire ? Si éruptions graves, contacter l'oncologue.

Ulcérations buccales : très fréquentes

Aphtes, stomatite ou mucite

Prévention : éviter les aliments acides, épicés et irritants.

Maintenir une bonne hygiène buccale (bains de bouche au bicarbonate de sodium).

Que faire ? Eviter les bains de bouche alcoolisés, les dentifrices mentholés. Se brosser les dents avec une brosse souple après chaque repas.

Diarrhées : très fréquentes

Prévention = Surveiller l'alimentation.

Que faire ? Boire suffisamment (2 litres d'eau par jour), limiter la consommation de lait, de café.

Eviter l'alcool, les boissons gazeuses, les matières grasses, les aliments riches en fibres (légumes verts, céréales, fruits...).

Privilégier les viandes blanches, les poissons maigres, le riz, les féculents, les pommes de terre, les carottes, les bananes...

Conseiller des anti-diarrhéiques (Lopéramide, etc).

Si la diarrhée persiste, contacter le médecin traitant.

Surveiller le bilan rénal et la kaliémie régulièrement (recherche de déshydratation).

Nausées, vomissements, anorexie, dysgueusie : très fréquents

Prévention = Antiémétiques, repas légers et fractionnés (5 à 6 par jour).

Que faire ? Antiémétiques, boire **fréquemment** de l'eau fraîche, du cola dégazéifié, par petites gorgées, renutrition/réhydratation. Même surveillance que lors des diarrhées.

Symptômes respiratoires : toux, dyspnée, pneumopathie (très fréquents)

Que faire ? Consulter le médecin traitant : recherche d'une infection (propriétés immunosuppressives) et si elle est écartée recherche d'une pneumopathie interstitielle non infectieuse (l'administration de corticoïdes peut être indiquée dans ce cas).

Epistaxis

Troubles oculaires : conjonctivite, œdème de la paupière :

Que faire ? Consulter le médecin traitant

Anomalies biologiques :

- Cytolyse hépatique, cholestase, insuffisance rénale ⇒ bilan rénal et hépatique
- Hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hypophosphatémie ⇒ bilan métabolique