



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

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

Evérolimus – VOTUBIA®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : Inhibiteur de kinases mTOR	2,5 mg, 5 mg, 10 mg (comprimé) 2 mg, 3 mg, 5mg (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 **10mg en une fois par jour. Votubia® Comprimé dispersible ou comprimé (SEGA) :**

La posologie initiale est de **4,5mg/m²** (Surface corporelle selon la formule de Dubois) et de **7mg/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



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). 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>

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

Effets indésirables



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance / Prévention
INFECTIONS			
Infections	Très fréquent		<ul style="list-style-type: none"> ● 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	Fréquent		Bilan biologique avant et régulièrement pendant le traitement
Thrombopénie, neutropénie, leucopénie, lymphopénie	Fréquent		Arrêt traitement si PQ < 50.000/mm ³ , PNN < 1G/L puis adaptation Se laver les mains, éviter le contact avec des personnes malades Eviter les anti-inflammatoires (risque saignements)
TROUBLE DU MÉTABOLISME			
Hyperglycémie	Très fréquent		Grade 4: Nécessite un arrêt du traitement
Hypercholestérolémie	Très fréquent		Surveillance de la cholestérolémie et la triglycéridémie avant et pendant le traitement
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX			
Dysgueusie, Céphalées	Fréquent		
AFFECTIONS RESPIRATOIRES			
Pneumopathie, Toux, Dyspnée	Fréquent		Surveillance renforcée. Augmentation du risque de pneumopathie interstitielle
GASTRO-INTESTINALES			
Stomatites	Très fréquent		Hygiène buccale: brossage + bain de bouche sans alcool
Diarrhées	Très fréquent		Traitement anti-diarrhéique possible (lopéramide). Surveiller une déshydratation.
Nausées, vomissements	Très fréquent		Prescription d'un antiémétique possible (neuroleptiques).
CARDIO-VASCULAIRE			
Hypertension artérielle	Fréquent		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	Très fréquent	Prudence chez les patients sous anticoagulants (surveillance périodique des plaquettes et de l'INR) Imprévisible
CUTANÉE		
Acnée, sécheresse, prurit, rash, syndrome main-pied	Très fréquent à fréquent	Prévention : crème émolliente, manucure et pédicure avant traitement. Protection solaire par écran total. Traitement local possible par crèmes cicatrisantes, corticoïdes ou kératolytiques.
FATIGUE, ASTHÉNIE, PERTE DE POIDS		
	Très fréquent	Conseils : maintenir une activité physique régulière et des horaires de sommeil régulier. Limiter les siestes à 2h/j au calme

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 7,5mg/jour (Child-Pugh A), voire 5 mg/jour (Child-Pugh B) et à 2,5mg/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

 <p>Bilan biologique Conservation à</p>	 <p>Grossesse et allaitement Grossesse et allaitement non recommandés Surveillance de la tension artérielle</p>
--	--

Métabolisme et transporteurs

Type	2D6	3A4/5
substrat		
inhibiteur		
	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant	
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré	

Interactions médicamenteuses majeures



Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques de l'évérolimus pouvant majorer les effets indésirables.**

Médicaments	Conseils
Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. Antibiotiques macrolides : clarithromycine, tétracycline, etc. (sauf spiramycine) Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc. Autre : Cimétidine	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'Efinitor utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante

Avec les inducteurs enzymatiques puissants : **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Médicaments	Conseils
Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone Antibiotiques : rifampicine, rifabutine Autres : efavirenz, bosentan	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**

Médicaments	Conseils
Substrats CYP 3A4 : Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil AVK : warfarine, fluindione, acenocoumarol Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus Antirétroviraux : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir Autres : Carbamazépine, clozapine, alprazolam, amitriptyline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine	Association à prendre en compte

Autres

Médicaments	Conseils
Vaccins vivants	A éviter, baisse de l'efficacité

Autres

Médicaments	Conseils
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	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. L'intensité de l'interaction peut être évaluée sur site thériaque (Hedrine): http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php

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, Ginkgo biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, 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, Griffes 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](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
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>



ONCOLIEN de [SFPO](https://www.sfpo.com) est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
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>