



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

- Thérapeutique ciblée : **inhibiteur sélectif de mTOR** qui permet une réduction des taux de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui potentialise le processus d'angiogenèse tumoral.
- Indications:
 - Cancer du rein avancé** chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF
 - Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique** non résecables ou métastatiques avec progression chez l'adulte
 - Tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire** non résecables ou métastatiques, bien différenciées, non fonctionnelles, en progression chez l'adulte
 - Cancer du sein avancé** avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exemestane, 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.

mTOR

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Comprimé de couleur blanche à légèrement jaunâtre disponible sous trois dosages :
 - 2,5 mg** avec les inscriptions « LCL » et « NVR »
 - 5 mg** avec les inscriptions « 5 » et « NVR »
 - 10 mg** avec les inscriptions « UHE » et « NVR »
- Des génériques de forme et de couleur différentes existent
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier



PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (Liste I) réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Posologie usuelle recommandée : **10 mg par jour**, une fois par jour en continu.
Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.
Adaptations possibles selon la tolérance (voir § 4.2 RCP) : Réduction de la posologie à 5 mg par jour.

- IR** : aucune adaptation n'est nécessaire
- IH légère** : dose quotidienne recommandée à 7,5 mg
- IH modérée** : dose quotidienne recommandée à 5 mg
- IH sévère** : recommandé que si le bénéfice attendu est supérieur au risque, sans dépasser 2,5 mg par jour

Modalités de prise : 1 prise par jour
à heure fixe, au cours ou en dehors des repas
Comprimés à avaler en entier, sans les mâcher ou écraser

- En cas d'oubli** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure et à la dose habituelle de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS	La numération doit être contrôlée avant l'instauration du traitement puis régulièrement ensuite (anémie, thrombopénie, neutropénie). Interruption du traitement si plaquettes < 75 G/L et ≥ 50 G/L et/ou granulocytes < 1 G/L et ≥ 0,5 G/L .
◆ Glycémie à jeun, cholestérol, triglycérides	Surveillance de la glycémie à jeun, de la cholestérolémie et de la triglycéridémie avant le début du traitement puis régulièrement ensuite. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant instauration du traitement. En de cas de troubles lipidiques, envisager un traitement approprié.
◆ Fonction hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine)	Bilan hépatique avant instauration, puis à 15 jours, puis 1 fois par mois ⁵
◆ Fonction rénale	Surveillance de l'urémie, de la protéinurie ou de la créatininémie avant le début du traitement puis régulièrement ensuite.
◆ Contraception	Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.
◆ Grossesse/Allaitement	Traitement non recommandé pendant la grossesse. Interrompre l'allaitement durant le traitement et pendant les 2 semaines qui suivent la prise de la dernière dose.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Millepertuis	↘ Concentration plasmatique (C°) de l'évérolimus (inefficacité)
	Vaccins vivants atténués	Risque de maladie vaccinale généralisée. Contre – indication également pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement
Association déconseillée	Inhibiteurs CYP3A4 <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, macrolides, pamplemousse...</i>	↗ C° évérolimus (toxicité) → dosage des concentrations sanguines d'évérolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation posologie pendant l'association et après son arrêt
	<i>Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir, Vémurafenib, Ombitasvir/Paritaprévir</i>	↗ C° évérolimus (toxicité) ou ↘ C° évérolimus (inefficacité) → dosage des concentrations sanguines d'évérolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation posologie pendant l'association et après son arrêt
Précaution d'emploi	Inducteurs du CYP3A4 <i>Rifampicine, dexaméthasone, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, efavirenz, nevirapine ...</i>	↘ C° évérolimus (inefficacité) → augmentation de la posologie d'évérolimus sous contrôle des concentrations sanguines (10 mg/jour jusqu'à 20 mg/ jour par pallier de 5 mg ou moins le 4ième et 8ième jour après l'initiation). Réduction après arrêt
	<i>Ciclosporine, Vérapamil, Fluconazole, Pristinamycine, ...</i>	↗ C° évérolimus → dosage des concentrations sanguines d'évérolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation posologie pendant l'association et après son arrêt
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

P-gp : glycoprotéine P



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Dermatologique	
Eruption cutanée, prurit, rash,	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Antalgiques ± antihistaminiques ± émoullients ± dermocorticoïdes ± traitement des surinfections selon la sévérité ⁴ . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension selon sévérité (voir § 4.2 du RCP).
Hématologique	
Neutropénie, thrombopénie, anémie	Surveillance adaptée (voir page 1). Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si neutropénie de <u>grade ≥ 3</u> (PNN < 1 G/L ; voir § 4.2 du RCP) et/ou thrombopénie de <u>grade ≥ 2</u> (Plaquettes < 75 G/L ; voir § 4.2 du RCP).
Gastro-intestinale	
Diarrhée, douleurs abdominales	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité ± anti-infectieux selon étiologie ⁴ . Avis spécialiste pour adaptation ou suspension du traitement si <u>grade ≥ 2</u> (augmentation de 4 à 6 selles par jour par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon la sévérité (se référer à la fiche gestion des EI ⁴). Avis spécialiste pour adaptation ou suspension du traitement si <u>grade ≥ 2</u> (≥ 3-5 vomissements/j , ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition ; voir § 4.2 du RCP).
Stomatites, mucites	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Antalgiques, bains de bouche ± anti-infectieux selon gravité ⁴ . Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si <u>grade ≥ 2</u> (érythème, ulcères ; alimentation solide possible ; douleur modérée ; voir § 4.2 du RCP).
Métabolique	
Hyperglycémie	Surveillance adaptée (voir page 1). Avis spécialiste pour adaptation ou suspension du traitement si <u>grade ≥ 2</u> (Glycémie à jeun > 160 - 250 mg/dL ; voir § 4.2 du RCP).
Métabolique	
Pneumopathie non infectieuse	Avis spécialiste pour adaptation ou suspension du traitement si <u>grade ≥ 2</u> (voir § 4.2 et 4.4 du RCP).
Troubles généraux	
Fatigue, céphalées, vertiges	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique ; rechercher une anémie.

D'autres EI peuvent survenir : perte de poids, hypertension, œdème périphérique, hémorragie, ... (liste non exhaustive, voir RCP)



Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 10/09/2021) : 1- [RCP](#) ; 2- [RSP ANSM](#) ; 3- [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4- Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#) ; 5- Fiche InCa Everolimus sur [e-cancer.fr](#)