



## Fiche Recommandation de Bonne Pratique

### Thérapie ciblée orale

### EVEROLIMUS (Afinitor®)

Version issue des travaux des professionnels de l'ex-Nord-Pas-de-Calais

#### CLASSE THERAPEUTIQUE / INDICATIONS AMM

##### Classe thérapeutique:

Inhibiteur de tyrosine kinase.

L'Everolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes, des cellules musculaires lisses vasculaires et il a montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales in vivo et in vitro.

##### Indications AMM (révisée le 28/03/2012)

**Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs**, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidive ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.

**Traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique** non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

**Traitement du cancer du rein avancé** chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

#### PROFIL PATIENT

##### Patient à risque:

**Insuffisance rénale:** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

**Insuffisance hépatique:** Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), la dose quotidienne recommandée est de 7,5 mg. Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la dose quotidienne recommandée est de 5 mg. Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), Afinitor n'est recommandé que si le bénéfice attendu est supérieur au risque. Dans ce cas, la dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,5 mg.

#### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION / PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

**Modalités de Prescription :** Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie et aux médecins compétents en cancérologie. Ce médicament est disponible dans les pharmacies de ville

##### Forme galénique



Si PDA (préparation des doses à administrer) respecter le conditionnement primaire

**Dosage:** Everolimus (Afinitor®) 2,5 - 5 - 10 mg

**Nom du laboratoire:** Novartis Pharma

**Excipient à effet notable:** Lactose

#### POSOLOGIE / MODE D'ADMINISTRATION

**Posologie :** 10 mg/jour en 1 prise.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. La prise en charge d'évènements indésirables graves et/ou indésirables mal tolérés suspectés d'être reliés au traitement peut nécessiter une modification de dose. Ce peut être une réduction et/ou une interruption temporaire (par exemple pendant une semaine) suivie d'une reprise du traitement à la dose de 5 mg. S'il est nécessaire de diminuer la posologie, la dose recommandée est de 5 mg par jour

**Modalités d'administration :** Les comprimés d'Afinitor doivent être pris en une prise unique, à la même heure, pendant ou en dehors du repas. Ils doivent être avalés entiers avec un verre d'eau sans être mâchés ou écrasés.

**En cas d'oubli ou de vomissements :** Attendre la prise suivante et ne pas la doubler

**Suivis biologiques:** NFS, glycémie à jeun, cholestérol, triglycérides, fonction rénale (urée, créatinine, protéines)

#### PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes qu'il prend ou qu'il souhaite prendre. Proscrire l'automédication.

L'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P, pompe à efflux de nombreux médicaments, doit être évitée. Si cette association ne peut être évitée, des ajustements de doses peuvent être envisagés (cf RCP).

Le patient doit être surveillé à la recherche des effets indésirables associés aux substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et décrits dans le RCP.

L'Everolimus peut modifier la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale, ex : midazolam

Inhibiteurs	Inducteurs
AVK, inhibiteurs calciques, digitaliques, fluoroquinolones, macrolides, antifongiques, anticonvulsivants, inhibiteurs de la pompe à protons, amiodarone, diltiazem, vérapamil, antiviraux, inhibiteurs de protéases, ciclosporine, imatinib	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine, Alcool (en prise chronique), Tabac, Corticoïdes à fortes doses














Les médicaments modifiant le pH gastrique risquent de modifier la biodisponibilité du médicament.

pH gastrique risquent de modifier la biodisponibilité du médicament.

**IM alimentaires:** Jus de pamplemousse et millepertuis contre indiqués



## CONSEILS PRATIQUES / RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

 Ce médicament est à conserver à une température < 25 °C	 Ce médicament est à conserver à l'abri de la lumière	 Lors du traitement, il est fortement déconseillé de prendre le soleil	 Ne jetez pas vos médicaments à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.
 La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée.	 Ce médicament ne peut être pris lors d'une grossesse ou de l'allaitement.	 Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement.	 Pensez à toujours emporter vos médicaments et vos ordonnances lors de vos voyages.
 Respectez les règles d'hygiène lors de la prise de votre traitement.	 Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants	 En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous ce traitement.	
 Nécessite une surveillance biologique.	 Le traitement peut entraîner des troubles sexuels. Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.		

**ATTENTION CETTE FICHE EST ASSOCIEE A UNE FICHE CONSEILS DEDIEE A LA PREVENTION DES EFFETS INDESIRABLES. A REMETTRE AU PATIENT ET A COMMENTER LORS DE LA DISPENSATION**

## QUE FAIRE EN CAS DE SIGNES D'ALERTE

### SIGNES D'ALERTE

### CONDUITES A TENIR (Pour le professionnel de santé)

FREQUENTS



OCCASIONNELS

**STOMATITE—MUCITE :**  
Aphte  
*Fréquence de grade 3 et 4 : 4 à 8%*

- Bains de bouche : bicarbonate de sodium (cf référentiel Afsos<sup>4</sup>)
- Si mycose: Traitements antifongiques locaux (vérifier les Interactions Médicamenteuses)
- Lidocaïne gel

**DIGESTIFS :**  
Diarrhée  
(4 à 6 selles liquides par jour)  
*Fréquence de grade 3 et 4 : 3%*

- En l'absence de retentissement sur l'état général : réhydrater le patient, manger des petites quantités, Diosmectite 1 sachet 3x/j, Loperamide 2mg (2gel après la 1ère selle liquide puis 1gel après chaque selle liquide) Racecadotril 1gel 4x/j (à privilégier surtout quand iléostomie)
- Si retentissement sur l'état général (si vomissement ou syndrome fébrile associé): Contacter le médecin traitant pour évaluer le niveau de gravité.

**CUTANES :**  
Sécheresse, rash, lésion, acné, exfoliation, érythème, prurit, alopecie, altération des ongles  
*Fréquence de grade 3 et 4 : 1%*

- Photoprotection
- Utilisation quotidienne d'un syndet et d'une crème émolliente (ex: Dexeryl)
- Traitement du rash acnéiforme (pseudo folliculite) par corticoïde local (visage y compris)
- Traitement éventuel par cyclines en renforçant dans ce cas les mesures de photoprotection

**SYNDROME MAINS-PIEDS :**  
Erythème palmoplantaire avec zones d'hyperkératose circonscrites douloureuses  
*Fréquence de grade 3 et 4 : 1%*

- Eviter les traumatismes ; chaussures confortables +/- semelles en gel
- Bain de pieds frais, pieds nus + crème hydratante
- Eviter la chaleur et le soleil
- Utilisation préventive d'une crème émolliente à 10% d'urée
- Traitement par dermocorticoïdes très forts et kératolytiques sur zones d'hyperkératose (cold cream fluide à urée 30% par ex.)

**ASTHENIE**  
*Fréquence de grade 3 et 4 : 4%*

- Bonne hygiène de vie et exercices physiques adaptés

**OEDEMES PERIPHERIQUES (Bilatéral)**

- Eliminer la phlébite
- Orienter le patient vers son oncologue ou médecin traitant

**RESPIRATOIRES :**  
Dyspnée, toux sèche rebelle  
*Fréquence grade 3 et 4 : 1%*

- Etiologie possible: Pneumopathie interstitielle
- Contacter l'oncologue de référence
- Scan de thorax si dyspnée aggravée en début de traitement

Diminution de l'appétit, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie  
*Fréquence grade 3 et 4 : 7%*

- Bilan lipidique de contrôle régulier : l'instauration d'un traitement hypolipémiant peut être envisagé

**HEMATOLOGIQUES:**  
Anémie, neutropénie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie  
*Fréquence grade 3 et 4 : 5%*

- Contacter l'oncologue pour adaptation thérapeutique
- Vérifier l'absence d'Interactions Médicamenteuses

### POUR ALLER PLUS LOIN ...



1. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Baselga J., Campone M., Piccart M., *N Engl J Med* 2012; 366:520-529 February 9, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1109653
2. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer in BOLERO-2. Thaddeus Beck J., Piccart M., *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 143(3): 459-67.
3. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/afinitor\\_ei\\_sein\\_avis2\\_post\\_commentaires\\_materiel\\_ct12583.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/afinitor_ei_sein_avis2_post_commentaires_materiel_ct12583.pdf)
4. Site référentiel AFSOS «Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites » V3 du 12.10.2011