



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM <sup>1</sup>

mTOR

- Thérapeutique ciblée : **inhibiteur de tyrosine kinases mTOR**
- Indications :
  - **Votubia® comprimé** : pour le traitement des patients adultes atteints **d'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 comprimé dispersible** : pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints atteints d'un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une STB non candidats à une résection chirurgicale de SEGA

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>

- Plusieurs présentations sont disponibles :
  - comprimé dosé à **2,5 mg, 5 mg ou 10 mg**
  - comprimé **dispersible** dosé à **2 mg, 3 mg ou 5 mg**
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux médecins ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacie de ville



POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE <sup>1</sup>

Posologie usuelle recommandée : **Angiomyolipome rénal : 10 mg** en une fois par jour, en continu ; **SEGA : dose initiale de 4,5 mg/m<sup>2</sup> et 7 mg/m<sup>2</sup> chez les patients de 1 an à moins de 3 ans.**

Suivi de la concentration sanguine pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. Augmentation progressive de la dose par paliers de 2,5 mg jusqu'à réponse clinique optimale.

Adaptations possibles (voir § 4.2 RCP) : si effets indésirables sévères et/ou intolérables (grade >1) interruption temporaire ou réduction de dose possible. Si réduction nécessaire, dose recommandée à 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.

- **IR** : aucune adaptation posologique ; à surveiller
- **Angiomyolipome**
  - **IH légère** : 7,5 mg/jour
  - **IH modérée** : 5 mg/jour
  - **IH sévère** : max 2,5 mg/jour
- **SEGA ≥ 18 ans**
  - **IH légère à modérée** : 75% à 50% de la dose initiale
  - **IH sévère** : max 25% dose initiale

### Modalités de prise : 1 prise/jour, à heure fixe au cours ou en dehors d'un repas, avec un verre d'eau

- comprimés à avaler en entier ou à disperser (pour les comprimés dispersibles), sans les ouvrir, mâcher ou mordre - comprimés et comprimés dispersibles ne doivent pas être utilisés de façon interchangeable, ne pas associer pour obtenir la dose souhaitée.
- **En cas d'oubli ou de vomissement**, ne prenez pas la dose manquée/ou de nouvelle dose. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle sans la doubler. Pensez à le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

◆ NFS et plaquettes, glycémie	Surveillance régulière. Arrêt du traitement si <b>PQ &lt; 50 000/mm<sup>3</sup>, PNN &lt; 1 G/L</b> puis adaptation. Prudence chez les patients sous-anticoagulants (risque hémorragique) : surveillance périodique des plaquettes et de l'INR. Hyperglycémie de <b>grade ≥ 3 (&gt; glycémie à jeun &gt; 13,9 – 27,8 mmol/L ou nécessitant une hospitalisation)</b> : suspension voire arrêt du traitement.
◆ Fonction hépatique, lipémie	Surveillance régulière de la cholestérolémie et de la triglycéridémie pendant tout le traitement (risque d'hyperlipidémie et de triglycérides augmentés)
◆ Fonction rénale et thyroïdienne	Surveillance régulière notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatininémie
◆ Hypertension artérielle	Suivi de la tension artérielle pendant le traitement. Adaptation posologique si hypertension sévère ou non contrôlée. Prescription d'antihypertenseur possible
◆ Pulmonaire	Augmentation du risque de survenue de pneumopathie interstitielle. Surveillances clinique et radiologique adaptées.
◆ Contraception chez les femmes et les hommes	Contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après la dernière prise
◆ Grossesse/Allaitement	Traitement non recommandé pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement durant le traitement et pendant 2 semaines qui suivent la dernière prise

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Millepertuis	↘ des concentrations plasmatiques (C°) en évérolimus ( <b>inefficacité</b> )
	Vaccins vivants	Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. Ne pas pratiquer jusqu'à 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (ex : poliomyélite)
Association Déconseillée	<b>Inhibiteurs CYP3A4</b> Stiripentol, Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés <b>pamplousse</b> ...	↗ C° évérolimus ( <b>toxicité</b> )
	<b>Inducteurs du CYP3A4</b> Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, rifampicine...	↘ C° évérolimus ( <b>inefficacité</b> )
	<b>Substrats CYP3A4 à marge thérapeutique étroite</b> (pimozide, terféndadine, astémizole, cisapride, quinidine, dérivés de l'ergot de seigle)	↗ C° plasmatique du substrat associé ( <b>toxicité</b> ) → Surveillance (ex : suivi thérapeutique et tolérance...) ± adaptation de posologie
Précaution d'emploi	<b>Topiques gastro-intestinaux, antiacides, adsorbants</b>	Risque de diminution de l'absorption digestive. Par précaution, prendre ces topiques ou antiacides à distance de tous autre médicament ( plus de 2 heures si possible)
A prendre en compte	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <a href="#">HEDRINE</a> )

Pgp: glycoprotéine **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
<b>Hématologique</b>	
Anémie, leucopénie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie	Surveillances clinique et biologique adaptées (cf. page 1). Avis spécialiste pour prise différée, réduction de dose ou interruption du traitement si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>plaquettes &lt; 75 G/L ; PNN &lt; 1,5 G/L</b> ). Voir § 4.2 du RCP. Eviter les substances qui peuvent augmenter le risque d'hémorragie.
<b>Gastro-intestinale</b>	
Nausées, Vomissements, Perte d'appétit	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon sévérité (voir fiche gestion des EI <sup>4</sup> ). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition</b> ). Voir § 4.2 du RCP.
Diarrhée	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique ± anti-infectieux selon étiologie <sup>4</sup> . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel</b> ). + surveillance (NFS, fièvre). Voir § 4.2 du RCP.
Stomatites	Apparait le plus souvent au cours des 8 premières semaines de traitement. Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Antalgiques, bains de bouche ± anti-infectieux selon gravité <sup>4</sup> . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>douleur, érythème, ulcération non confluyente, alimentation solide</b> ). Voir § 4.2 du RCP.
<b>Respiratoire</b>	
Pneumopathie, toux, dyspnée	Surveillance adaptée (voir page 1). Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>toux : symptômes modérés, nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; dyspnée: essoufflement lors d'un effort minime ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ). Voir § 4.2 du RCP.
<b>Dermatologique</b>	
Eruption cutanée, rash, prurit	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Antalgiques ± antihistaminiques ± émoullients ± dermocorticoïdes ± traitement des surinfections selon la sévérité <sup>4</sup> . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension selon sévérité (voir § 4.2 du RCP).
<b>Infections</b>	
Signes d'infection : fièvre, brûlures urinaires, toux...	Mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). Informer le patient que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires). Nécessite une information sans délai auprès du médecin.
<b>Vasculaire</b>	
Hypertension	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance, automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste pour adaptation ou suspension du traitement si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-99 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant ≥ 24h</b> ). Voir § 4.2 du RCP.
<b>Troubles généraux</b>	
Fatigue, céphalées, insomnie	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique ; rechercher une anémie.
Epistaxis	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Avis médical en cas d'écoulement persistant au-delà de 15 min de compression des narines ou en cas d'altération de l'état général (pâleur, tachycardie, sueurs, hypotension).

D'autres EI peuvent survenir : protéinurie, aménorrhée, hémorragie vaginale, kyste ovarien, alopecie, hypersensibilité, otite, lymphœdème...(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 27/04/2021) 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](#) ;