

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Afinitor 2,5 mg comprimés  
Afinitor 5 mg comprimés  
Afinitor 10 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Afinitor 2,5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 2,5 mg d'évérolimus.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 74 mg de lactose.

### Afinitor 5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 5 mg d'évérolimus.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 149 mg de lactose.

### Afinitor 10 mg comprimés

Chaque comprimé contient 10 mg d'évérolimus.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 297 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

### Afinitor 2,5 mg comprimés

Comprimé ovale de couleur blanche à légèrement jaunâtre d'approximativement 10,1 mm de longueur et 4,1 mm de largeur, à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention «LCL» gravée sur une face et «NVR» sur l'autre face.

### Afinitor 5 mg comprimés

Comprimé ovale de couleur blanche à légèrement jaunâtre d'approximativement 12,1 mm de longueur et 4,9 mm de largeur, à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « 5 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

### Afinitor 10 mg comprimés

Comprimé ovale de couleur blanche à légèrement jaunâtre d'approximativement 15,1 mm de longueur et 6,0 mm de largeur, à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « UHE » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs

Afinitor est indiqué dans le 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 récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.

#### Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique

Afinitor est indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

#### Tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire

Afinitor est indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### Cancer du rein

Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Afinitor doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux.

#### Posologie

Pour les différentes posologies Afinitor est disponible en comprimés de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

La dose recommandée d'évérolimus est de 10 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la prochaine dose prescrite comme d'habitude.

#### Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables

La prise en charge d'effets indésirables graves et/ou mal tolérés suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une réduction de dose et/ou une interruption temporaire du traitement par Afinitor. Pour les effets indésirables de Grade 1, une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire. S'il est nécessaire de diminuer la posologie, la dose recommandée est de 5 mg par jour et elle ne doit pas être inférieure à 5 mg par jour.

Le Tableau 1 résume les recommandations pour l'adaptation de la posologie en cas d'effets indésirables spécifiques (voir également rubrique 4.4).

**Tableau 1 Recommandations pour l'adaptation de la posologie d'Afinitor**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Sévérité<sup>1</sup></b>	<b>Adaptation de la posologie d'Afinitor</b>
Pneumopathie non infectieuse	Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un Grade $\leq 1$ . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
	Grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes à un Grade $\leq 1$ . Envisager la reprise du traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Stomatite	Grade 2	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 1$ . Ré-introduire le traitement à la même dose. En cas de récurrence de la stomatite à un Grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 1$ . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 1$ . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Autres toxicités non hématologiques (sauf événements métaboliques)	Grade 2	Si la toxicité est acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 1$ . Ré-introduire le traitement à la même dose. En cas de récurrence de la toxicité à un Grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 1$ . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 1$ . Envisager de ré-introduire le traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Événements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Thrombopénie	Grade 2 ( $< 75$ , $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Ré-introduire le traitement à la même dose.
	Grade 3 & 4 ( $< 50 \times 10^9/l$ )	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.

Neutropénie	Grade 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3 ( $< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Ré-introduire le traitement à la même dose.
	Grade 4 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
Neutropénie fébrile	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) et absence de fièvre. Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
<sup>1</sup> Grades évalués selon l'échelle de classification clinique internationale CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 de l'Institut National du Cancer (NCI)		

### Populations particulières

#### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

#### *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.

Une adaptation posologique devra être effectuée si la fonction hépatique du patient (Child-Pugh) change au cours du traitement (voir également rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Afinitor chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Afinitor doit être pris par voie orale une fois par jour à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments de façon constante (voir rubrique 5.2). Les comprimés d'Afinitor doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés de la rapamycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Pneumopathie non infectieuse

La pneumopathie non infectieuse est un effet de classe des dérivés de la rapamycine, y compris l'évérolimus. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été fréquemment rapportées chez des patients traités par Afinitor (voir rubrique 4.8). Certains cas ont été sévères et en de rares occasions, une issue fatale a été observée. Le diagnostic de pneumopathie non infectieuse doit être envisagé chez les patients présentant des signes et symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou toutes autres causes non médicamenteuses ont été exclues par les investigations appropriées. Les infections opportunistes telles que la pneumonie à *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ/PPC) devraient être exclues dans le cadre du diagnostic différentiel de pneumopathie non infectieuse (voir «Infections» ci-dessous). Il convient de recommander aux patients de signaler sans attendre tout symptôme respiratoire nouveau ou qui s'aggrave.

Chez les patients qui développent des modifications radiologiques évoquant une pneumopathie non infectieuse sans symptôme ou accompagnées de symptômes mineurs, le traitement par Afinitor peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée (Grade 2) ou sévère (Grade 3) l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à résolution des symptômes cliniques.

Chez les patients qui nécessitent l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie non infectieuse, une prophylaxie de la PPJ/PPC doit être envisagée.

### Infections

L'évérolimus possède des propriétés immunosuppressives et il peut prédisposer les patients aux infections bactériennes, fongiques, virales ou parasitaires, comprenant les infections par des agents pathogènes opportunistes (voir rubrique 4.8). Des infections localisées et systémiques, incluant des pneumonies, d'autres infections bactériennes, des infections fongiques invasives telles qu'aspergillose, candidose ou PPJ/PPC et les infections virales notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des patients traités par Afinitor. Certaines de ces infections ont été sévères (conduisant par exemple à une septicémie, une insuffisance respiratoire ou hépatique) et parfois d'issue fatale.

Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection avec Afinitor. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et la guérison complète doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement par Afinitor. Au cours d'un traitement par Afinitor il convient d'être vigilant aux signes et symptômes d'infection : si une infection est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré dans les plus brefs délais et l'arrêt temporaire ou définitif d'Afinitor doit être envisagé.

Si le diagnostic d'une infection fongique systémique invasive est fait, le traitement par Afinitor doit être arrêté immédiatement et définitivement, et le patient doit être traité par un traitement antifongique approprié.

Des cas de PPJ/PPC, dont certains avec une issue fatale, ont été rapportés chez des patients qui recevaient évérolimus. La PPJ/PPC peut être associée à l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs. Une prophylaxie des PPJ/PPC doit être envisagée lorsque l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs est nécessaire.

## Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité se manifestent par les symptômes comprenant de façon non exhaustive, anaphylaxie, dyspnée, érythème, douleur thoracique et œdème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires et de la langue avec ou sans altération de la respiration) ont été observés avec l'évérolimus (voir rubrique 4.3).

## Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

Les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (par exemple ramipril) peuvent être plus à risque de développer un œdème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans altération de la respiration) (voir rubrique 4.5).

## Stomatite

La stomatite, incluant ulcérations buccales et mucite, est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez des patients traités par Afinitor (voir rubrique 4.8). La stomatite apparaît le plus souvent au cours des 8 premières semaines de traitement. Une étude en simple bras chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein traitées par Afinitor et exemestane a montré qu'une solution orale de corticoïdes sans alcool, administrée en bain de bouche pendant les 8 premières semaines de traitement, peut diminuer l'incidence et la gravité des stomatites (voir rubrique 5.1). La prise en charge des stomatites peut ainsi inclure l'utilisation prophylactique et/ou thérapeutique de traitements topiques, comme une solution orale de corticoïdes sans alcool utilisée en bain de bouche. Cependant les produits à base d'alcool, d'eau oxygénée, d'iode ou de dérivés du thym doivent être évités car ils peuvent exacerber l'affection. La surveillance et le traitement des infections fongiques sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant été traités par des médicaments à base de stéroïdes. Les agents antifongiques ne doivent pas être utilisés, sauf si une infection fongique a été diagnostiquée (voir rubrique 4.5).

## Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale (incluant des insuffisances rénales aiguës) dont certains avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités par Afinitor (voir rubrique 4.8). La fonction rénale doit être surveillée particulièrement lorsque les patients présentent des facteurs de risques associés qui pourraient davantage altérer leur fonction rénale.

## Analyses biologiques et surveillance

### Fonction rénale

Des augmentations de la créatininémie, généralement légères, et des protéinuries ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatininémie avant le début du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite.

### Glycémie

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés (voir rubrique 4.8). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Afinitor est co-administré avec des médicaments pouvant induire une hyperglycémie. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant l'instauration du traitement par Afinitor.

### Lipémie

Des cas de dyslipidémie (incluant des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés. Il est recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant le début du traitement par Afinitor et de manière régulière par la suite, et de les prendre en charge avec un traitement approprié.

### Paramètres hématologiques

Des diminutions de l'hémoglobine, des lymphocytes, des neutrophiles et des plaquettes ont été observées (voir rubrique 4.8). La numération formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite.

### Tumeurs carcinoïdes fonctionnelles

Dans un essai randomisé, en double-aveugle et multicentrique, réalisé chez des patients avec des tumeurs carcinoïdes fonctionnelles, Afinitor en association à l'octréotide retard a été comparé au placebo associé à l'octréotide retard. L'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur le critère principal d'efficacité (survie sans progression [SSP]) et l'analyse intermédiaire de la survie globale (SG) était numériquement en faveur du bras placebo associé à l'octréotide. En conséquence, la sécurité et l'efficacité d'Afinitor chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes fonctionnelles n'ont pas été démontrées.

### Facteurs pronostiques des tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire

Chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non fonctionnelles et présentant des facteurs de bon pronostic au diagnostic, (par exemple site tumoral primitif localisé à l'iléon et des valeurs normales de la chromogranine A ou absence d'atteinte osseuse) une évaluation individuelle du rapport bénéfice risque doit être réalisée avant de débuter le traitement par Afinitor. Des preuves limitées de bénéfice en termes de SSP ont été rapportées dans le sous-groupe de patients chez lesquels le site tumoral primitif était l'iléon (voir rubrique 5.1).

### Interactions

L'administration concomitante avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P (PgP) pompe à efflux de nombreux médicaments, doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'administration concomitante avec un inhibiteur ou un inducteur modéré du CYP3A4 et/ou de la PgP ne peut être évitée, des ajustements de dose peuvent être envisagés basés sur l'AUC prévisible (voir rubrique 4.5).

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 entraîne, de façon considérable, une augmentation de la concentration plasmatique de l'évérolimus (voir rubrique 4.5). Il n'y a pas actuellement de données suffisantes pour permettre une recommandation des doses dans cette situation. Ainsi, le traitement concomitant par Afinitor avec des inhibiteurs puissants n'est pas recommandé.

La prudence est requise lorsqu'Afinitor est pris en association avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale, en raison du risque d'interactions médicamenteuses. Si Afinitor est administré en association à des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale (par exemple : pimozide, terféndine, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés de l'ergot de seigle), 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 (voir rubrique 4.5).

### Insuffisance hépatique

L'exposition à l'évérolimus a été augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

L'utilisation d'Afinitor est uniquement recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) si le bénéfice potentiel est supérieur au risque (voir rubriques 4.2 et 5.2).



Aucune donnée clinique d'efficacité ou de tolérance n'est actuellement disponible pour appuyer des recommandations d'adaptation de posologie pour la prise en charge des effets indésirables chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

### Vaccinations

L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Afinitor (voir rubrique 4.5).

### Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### Complications de la cicatrisation des plaies

Une altération de la cicatrisation des plaies est un effet de la classe des dérivés de la rapamycine, y compris l'évérolimus. La prudence est donc requise avec l'utilisation d'Afinitor dans la phase péri-opératoire.

### Complications de la radiothérapie

Des réactions graves et sévères aux radiations (telles que œsophagite radique, pneumopathie radique et lésion cutanée radique), y compris des cas mortels, ont été rapportés lorsque l'évérolimus était pris pendant, ou peu après, une radiothérapie. La prudence est donc requise quant à la potentialisation des toxicités radio-induites chez les patients prenant de l'évérolimus peu de temps après une radiothérapie.

De plus, un phénomène de rappel (PR) a été rapporté chez des patients prenant de l'évérolimus qui avaient préalablement reçu une radiothérapie. Dans le cas d'un PR, l'interruption ou l'arrêt du traitement par évérolimus doit être considéré.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (PgP). Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4 et/ou la PgP. *In vitro*, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6.

Les interactions connues et théoriques avec des inhibiteurs et des inducteurs sélectifs du CYP3A4 et de la PgP sont décrites dans le Tableau 2 ci-dessous.

### Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles d'augmenter les concentrations d'évérolimus

Les inhibiteurs du CYP3A4 ou de la PgP peuvent augmenter les concentrations sanguines de l'évérolimus en diminuant le métabolisme ou l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales.

### Inducteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles de diminuer les concentrations d'évérolimus

Les substances qui sont des inducteurs du CYP3A4 et de la PgP peuvent diminuer les concentrations sanguines de l'évérolimus en augmentant le métabolisme de l'évérolimus ou l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales.

**Tableau 2 Effets des autres substances actives sur l'évérolimus**

Substances actives par interaction	Interaction – Modifications de AUC/C <sub>max</sub> de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
<b>Inhibiteurs puissants DE CYP3A4/PgP</b>		
Kétoconazole	AUC ↑15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante d'Afinitor avec des inhibiteurs puissants n'est pas recommandée.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Non étudiée, une augmentation importante des concentrations de l'évérolimus est attendue.	
Télithromycine, clarithromycine		
Néfazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
<b>Inhibiteurs modérés DE CYP3A4/PgP</b>		
Erythromycine	AUC ↑4,4 fois (intervalle 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2.0 fois (intervalle 0,9-3,5)	Utilisation avec précaution quand l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP ne peut être évitée. Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, une réduction de dose à 5 mg par jour ou 2,5 mg par jour peut être envisagée. Toutefois, il n'y a pas de données cliniques suffisantes sur l'ajustement de dose. En raison de la variabilité entre les sujets, les ajustements de dose recommandés ne peuvent être optimaux pour tous les individus, une surveillance étroite des effets indésirables est donc recommandée. Si l'inhibiteur modéré est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 2 à 3 jours (temps moyen d'élimination des inhibiteurs modérés les plus utilisés) avant de reprendre la dose d'Afinitor utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante.
Imatinib	ASC ↑ 3,7-fois C <sub>max</sub> ↑ 2,2-fois	
Vérapamil	AUC ↑3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	
Ciclosporine orale	AUC ↑2,7-fois (intervalle 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Diltiazem		
Dronédarone	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Amprenavir, fosamprenavir	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue (variation élevée des effets)	

<b>Inducteurs puissants et modérés DE CYP3A4/PgP</b>		
<b>Rifampicine</b>	AUC ↓63 % (intervalle 0-80 %) C <sub>max</sub> ↓58 % (intervalle 10-70 %)	Eviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4. Si une administration concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4 est requise, une augmentation de la dose d'Afinitor de 10 mg par jour jusqu'à 20 mg par jour en utilisant une augmentation par palier de 5 mg ou moins est appliquée le 4 <sup>ème</sup> jour et 8 <sup>ème</sup> jour après l'initiation du traitement par l'inducteur. Cette dose d'Afinitor est établie pour ajuster l'AUC à l'intervalle de valeurs observées sans inducteur. Toutefois il n'existe aucune donnée clinique disponible avec cet ajustement de dose. Lorsque le traitement par l'inducteur puissant est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 3 à 5 jours (temps raisonnable pour une levée significative de l'induction enzymatique), avant de reprendre la dose d'Afinitor utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante.
<b>Dexaméthasone</b>	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
<b>Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne</b>	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
<b>Efavirenz, nevirapine</b>	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
<b>Millepertuis (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	Non étudiée. Diminution importante de l'exposition attendue.	Les préparations contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées pendant un traitement par Afinitor.

#### Produits dont la concentration plasmatique peut être altérée par l'évérolimus

En fonction des résultats des études *in vitro*, au vu des concentrations systémiques obtenues avec des doses par voie orale de 10 mg, l'inhibition de la PgP, du CYP3A4 et du CYP2D6 est peu vraisemblable. Toutefois, l'inhibition du CYP3A4 et de la PgP dans l'intestin ne peut être exclue. Une étude d'interaction chez des sujets sains a montré que l'administration concomitante d'une dose orale de midazolam, un substrat sensible du CYP3A, avec l'évérolimus entraînait une augmentation de 25 % de la C<sub>max</sub> du midazolam et une augmentation de 30 % de l'AUC (0-inf) du midazolam. Cet effet est susceptible d'être dû à l'inhibition du CYP3A4 intestinal par l'évérolimus. L'évérolimus peut donc modifier la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 administrés en association par voie orale. Toutefois, un effet cliniquement pertinent sur l'exposition aux substrats du CYP3A4 administrés par voie systémique n'est pas attendu (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'évérolimus et d'octréotide à libération prolongée a augmenté la C<sub>min</sub> de l'octréotide avec un rapport des moyennes géométriques (évérolimus/placebo) de 1,47. Un effet cliniquement significatif sur l'efficacité de l'évérolimus chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées n'a pas pu être établi.

L'administration concomitante d'évérolimus et d'exémestane a augmenté la  $C_{min}$  et la  $C_{2h}$  de l'exémestane de 45 % et 64 % respectivement. En revanche, les taux correspondants d'oestradiol à l'état d'équilibre (4 semaines) n'ont pas été différents entre les deux groupes de traitement. Aucune augmentation des effets indésirables liés à l'exémestane n'a été observée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs recevant l'association. L'augmentation des taux d'exémestane ne devrait pas avoir d'impact sur l'efficacité ou la tolérance.

#### Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

Les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (par exemple ramipril) peuvent être plus à risque de développer un œdème de Quincke (voir rubrique 4.4).

#### Vaccinations

La réponse immunitaire à la vaccination peut être affectée. Ainsi, la vaccination au cours d'un traitement par Afinitor peut-elle être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Afinitor (voir rubrique 4.4). Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, anti-rubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins anti-amyotrophie, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a.

#### Radiothérapie

Des cas de potentialisation des toxicités radio-induites ont été rapportés chez des patients recevant l'évérolimus (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : méthode de contrôle des naissances hormonale ne contenant pas d'œstrogène administrée par voie orale, injectable ou implantable, contraceptifs à base de progestérone, hystérectomie, ligature des trompes, abstinence complète, méthode de contraception barrière, dispositif intra-utérin [DIU], et/ou stérilisation de la femme/de l'homme) pendant le traitement par l'évérolimus et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement. Il n'y a pas lieu d'interdire aux patients masculins de procréer.

#### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'évérolimus chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, incluant une toxicité embryonnaire et fœtale (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

L'évérolimus n'est pas recommandé chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer sans méthode contraceptive.

#### Allaitement

On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, les études chez le rat ont montré que l'évérolimus et/ou ses métabolites passaient facilement dans le lait (voir rubrique 5.3). Par conséquent, les femmes traitées par l'évérolimus ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant les 2 semaines qui suivent la prise de la dernière dose.

## Fertilité

La possibilité que l'évérolimus provoque une stérilité chez les patients hommes et femmes est inconnue, néanmoins on a observé une aménorrhée (aménorrhée secondaire et autres irrégularités menstruelles) et un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculo-stimulantes (FSH) chez les patientes femmes. Les observations précliniques indiquent que le traitement par l'évérolimus peut diminuer la fertilité masculine et féminine (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Afinitor a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront être informés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines s'ils ont présenté de la fatigue au cours d'un traitement par Afinitor.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance est issu des données regroupées de 2 879 patients traités par Afinitor dans onze études cliniques, incluant cinq études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo et six études en ouvert de phase I et de phase II, liées aux indications approuvées.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence  $\geq 1/10$ ) issus des données regroupées de tolérance étaient (par ordre décroissant) : stomatite, rash, fatigue, diarrhées, infections, nausées, diminution de l'appétit, anémie, dysgueusie, pneumopathie, œdèmes périphériques, hyperglycémie, asthénie, prurit, diminution du poids, hypercholestérolémie, épistaxis, toux et céphalées.

Les effets indésirables de Grades 3-4 les plus fréquents (fréquence  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ont été : stomatite, anémie, hyperglycémie, infections, fatigue, diarrhées, pneumopathie, asthénie, thrombopénie, neutropénie, dyspnées, protéinurie, lymphopénie, hémorragie, hypophosphatémie, rash, hypertension, pneumonie, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et diabète sucré. Les grades suivent la classification CTCAE version 3.0 et 4.03.

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le Tableau 3 montre les catégories de fréquence des effets indésirables rapportés dans les analyses regroupées prises en compte pour la tolérance poolée. Les effets indésirables sont présentés selon les classes d'organe et les catégories de fréquences MedDRA. Les catégories de fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent	Infections <sup>a,*</sup>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent	Anémie
Fréquent	Thrombopénie, neutropénie, leucopénie, lymphopénie
Peu fréquent	Pancytopénie
Rare	Erythroblastopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	Hypersensibilité
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent	Diminution de l'appétit, hyperglycémie, hypercholestérolémie
Fréquent	Hypertriglycéridémie, hypophosphatémie, diabète sucré, hyperlipidémie, hypokaliémie, déshydratation, hypocalcémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent	Insomnie
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	Dysgueusie, céphalées
Peu fréquent	Ageusie
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent	Œdème de la paupière
Peu fréquent	Conjonctivite
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque congestive
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Hémorragie <sup>b</sup> , hypertension, lymphœdème <sup>g</sup>
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, thrombose veineuse profonde
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent	Pneumopathie <sup>c</sup> , épistaxis, toux
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Hémoptysie, embolie pulmonaire
Rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Stomatite <sup>d</sup> , diarrhée, nausée
Fréquent	Vomissements, sécheresse buccale, douleur abdominale, mucite, douleur orale, dyspepsie, dysphagie
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent	Augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Rash, prurit
Fréquent	Sécheresse cutanée, altération des ongles, alopecie légère, acné, érythème, onychoclasie, syndrome mains-pieds, exfoliation, lésion cutanée
Rare	Œdème de Quincke <sup>*</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Arthralgie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent	Protéinurie <sup>*</sup> , augmentation de la créatininémie, insuffisance rénale <sup>*</sup>
Peu fréquent	Augmentation des mictions diurnes, insuffisance rénale aiguë <sup>*</sup>

<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent	Menstruation irrégulière <sup>c</sup>
Peu fréquent	Aménorrhée <sup>e*</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique
Fréquent	Pyrexie
Peu fréquent	Douleur thoracique non-cardiaque, altération de la cicatrisation des plaies
<b>Investigations</b>	
Très fréquent	Perte de poids
<b>Lésion, intoxication et complications liées aux procédures</b>	
Fréquence indéterminée <sup>f</sup>	Phénomène de rappel, potentialisation des toxicités radio-induites
<p>* Voir également la sous-rubrique « Description de certains effets indésirables »</p> <p><sup>a</sup> Inclut tous les effets de la classe d'organe « infections et infestations » y compris (fréquent) pneumonie, infection des voies urinaires ; (peu fréquent) bronchite, zona, sepsis, abcès, et cas isolés d'infections opportunistes [par exemple : aspergillose, candidose, PPJ/PPC et hépatite B (voir aussi rubrique 4.4)] et (rare) myocardite virale</p> <p><sup>b</sup> Inclut différents événements hémorragiques de différents sites non cités individuellement</p> <p><sup>c</sup> Inclut (très fréquent) pneumopathie interstitielle pulmonaire, (fréquent) infiltration pulmonaire et (rare) hémorragie alvéolaire pulmonaire, toxicité pulmonaire et alvéolite</p> <p><sup>d</sup> Inclut (très fréquent) stomatite, (fréquent) aphtes, ulcération buccale et de la langue et (peu fréquent) glossodynie, glossite</p> <p><sup>e</sup> Fréquence fondée sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans issu des données regroupées</p> <p><sup>f</sup> Effet indésirable identifié dans le cadre post-commercialisation</p> <p><sup>g</sup> Effet indésirable identifié à partir des rapports post-commercialisation. Fréquence définie sur l'ensemble des données de sécurité issues d'études en oncologie.</p>	

#### Description de certains effets indésirables

Dans les cas rapportés au cours des études cliniques et spontanément après la commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment un cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est un effet attendu pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les rapports de pharmacovigilance relatifs à la notification spontanée, l'évérolimus a été associé à des notifications d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales) et de protéinurie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les cas rapportés au cours des études cliniques et spontanément après la commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas d'aménorrhée (aménorrhée secondaire et autres irrégularités menstruelles).

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas de PPJ/PPC, dont certains avec une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, des angiooedèmes ont été rapportés avec et sans utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA (voir rubrique 4.4).

#### Personnes âgées

Lors de la mutualisation des données de tolérance, 37 % des patients traités par Afinitor avaient 65 ans ou plus. Le nombre de patients souffrant d'un effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement était supérieur chez les patients de 65 ans et plus (20 % vs 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt du traitement étaient les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), les stomatites, la fatigue et les dyspnées.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Les cas rapportés de surdosage chez l'homme sont très limités. Des doses uniques allant jusqu'à 70 mg ont été administrées avec une tolérance aiguë acceptable. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré dans tous les cas de surdosage.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasiques, autres agents anti-néoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE10

#### Mécanisme d'action

L'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR (*mammalian target of rapamycin* –cible de la rapamycine chez les mammifères). mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. L'évérolimus se lie à la protéine intracellulaire FKBP-12 formant un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1 (mTORC1). L'inhibition du mTORC1 dont la voie de signalisation interfère avec la traduction et la synthèse de protéines par réduction de l'activité de la protéine kinase ribosomale S6 (S6K1) et avec la protéine 4EBP-1 se liant au facteur d'élongation 4 (*eucaryotic elongation factor*) qui régule les protéines impliquées dans le cycle cellulaire, l'angiogénèse et la glycolyse. Un substrat de mTORC1, S6K1 phosphoryle le domaine fonctionnel du récepteur aux œstrogènes, responsable d'une activation du récepteur indépendante du ligand. L'évérolimus réduit les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui potentialise le processus d'angiogénèse tumoral. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs

BOLERO-2 (étude CRAD001Y2301), est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle d'Afinitor + exemestane *versus* placebo + exemestane, conduite chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé, avec récepteurs aux œstrogènes positifs, HER2/neu négatif, présentant une récurrence ou une progression de la maladie après un traitement antérieur par létrozole ou anastrozole. La randomisation a été stratifiée en fonction de la sensibilité documentée à l'hormonothérapie antérieure et en fonction de la présence de métastases viscérales. La sensibilité à l'hormonothérapie antérieure a été définie comme (1) un bénéfice clinique documenté (réponse complète [RC], réponse partielle [RP], stabilisation de la maladie  $\geq 24$  semaines) après au moins une hormonothérapie antérieure au stade avancé ou (2) au moins 24 mois d'hormonothérapie adjuvante avant la récurrence.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), sur la base de l'évaluation de l'investigateur (radiologie locale). Les analyses de confirmation de la SSP se sont basées sur une évaluation radiologique centralisée indépendante.



Les critères secondaires d'évaluation étaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective, le taux de bénéfice clinique, la tolérance, la modification de la qualité de vie (QdV) et le délai de détérioration de l'indice de performance (PS, Performance Status) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance).

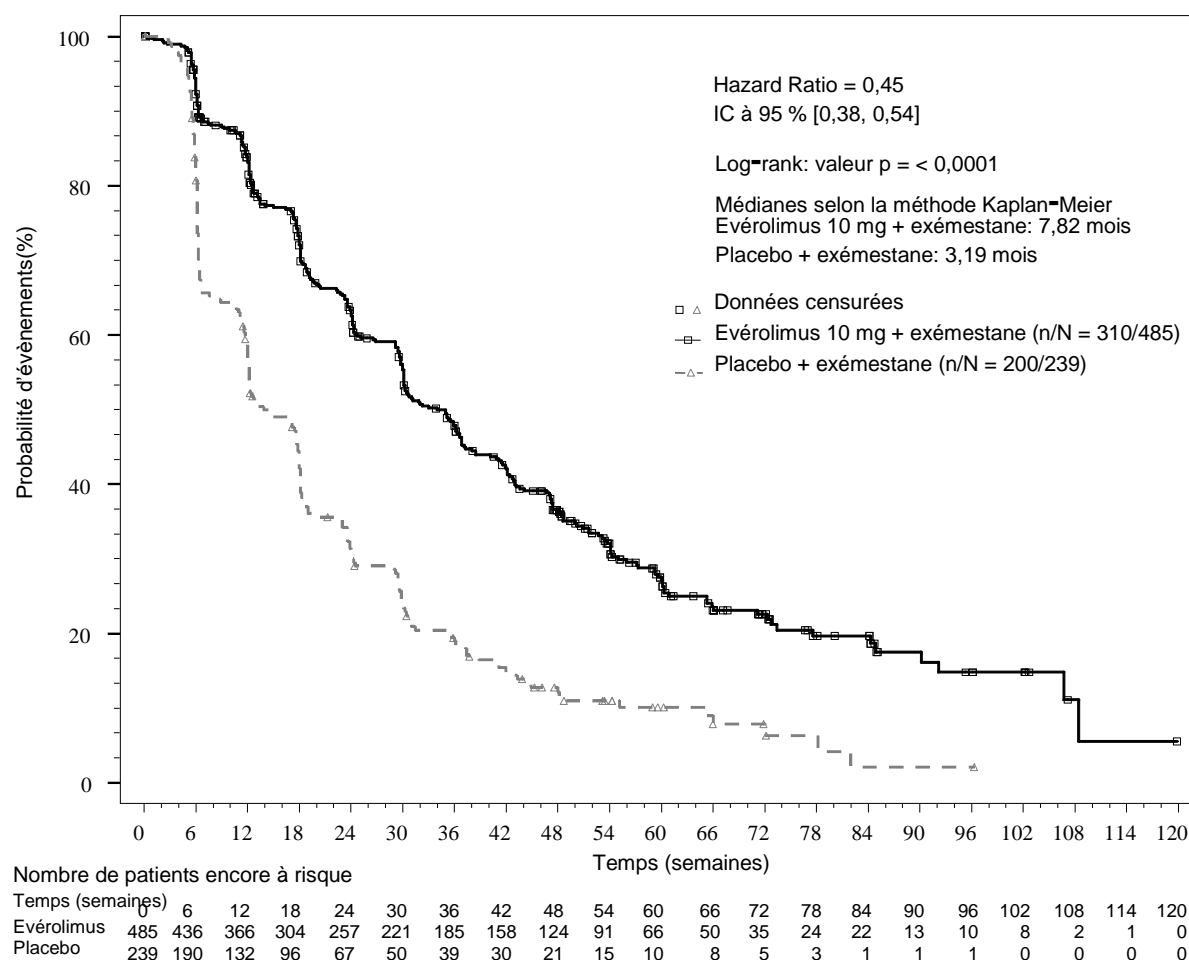
Au total, 724 patientes ont été randomisées selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'association évérolimus (10 mg par jour) + exémostane (25 mg par jour) (n = 485) ou l'association placebo + exémostane (25 mg par jour) (n = 239). Au moment de l'analyse finale de la SG, la durée médiane du traitement par évérolimus était de 24,0 semaines (intervalle 1,0-199,1 semaines). La durée médiane du traitement par exémostane était plus longue dans le bras évérolimus + exémostane avec 29,5 semaines (1,0-199,1) comparée à 14,1 semaines (1,0-156,0) dans le bras placebo + exémostane.

Les résultats d'efficacité pour le critère principal d'évaluation ont été obtenus à partir de l'analyse finale de la SSP (voir Tableau 4 et Figure 1). Il n'y a pas eu de cross over possible vers le groupe évérolimus + exémostane pour les patientes du groupe placebo + exémostane au moment de la progression de la maladie.

**Tableau 4 Résultats d'efficacité de BOLERO-2**

Analyse	Afinitor <sup>a</sup> n = 485	Placebo <sup>a</sup> n = 239	HR (rapport de risque)	Valeur de <i>p</i>
<b>Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95 %)</b>				
Evaluation radiologique selon l'investigateur	7,8 (6,9 à 8,5)	3,2 (2,8 à 4,1)	0,45 (0,38 à 0,54)	< 0,0001
Evaluation radiologique indépendante	11,0 (9,7 à 15,0)	4,1 (2,9 à 5,6)	0,38 (0,31 à 0,48)	< 0,0001
<b>Médiane de survie globale (mois) (IC à 95 %)</b>				
Médiane de survie globale	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
<b>Meilleure réponse globale (%) (IC à 95 %)</b>				
Taux de réponse objective <sup>b</sup>	12,6 % (9,8 à 15,9)	1,7 % (0,5 à 4,2)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>
Taux de bénéfice clinique <sup>c</sup>	51,3 % (46,8 à 55,9)	26,4 % (20,9 à 32,4)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>
<sup>a</sup> Plus exémostane <sup>b</sup> Taux de réponse objective = proportion de patientes avec une réponse complète ou partielle <sup>c</sup> Taux de bénéfice clinique = proportion de patientes avec une réponse complète ou partielle ou une stabilisation de la maladie ≥ 24 semaines <sup>d</sup> Sans objet <sup>e</sup> La valeur de <i>p</i> est obtenue à partir du test exact de Cochran-Mantel-Haenszel en utilisant une version stratifiée du test de permutation de Cochran-Armitage.				

**Figure 1 BOLERO-2 – Courbes de Kaplan-Meier de la Survie Sans Progression (évaluation radiologique de l'investigateur)**



L'effet estimé du traitement sur la SSP a été confirmé par une analyse en sous-groupes de la SSP, évaluée par l'investigateur. Pour tous les sous-groupes analysés (âge, sensibilité à un précédent traitement hormonal, nombre d'organes atteints, statut des lésions uniquement osseuses lors de l'inclusion et présence de métastases viscérales, et à travers les sous-groupes pronostics et démographiques majeurs), un bénéfice en faveur du traitement évérolimus + exemestane a été observé avec un risque relatif (Hazard ratio, HR) estimé compris entre 0,25 et 0,60 *versus* placebo + exemestane.

Aucune différence en terme de délai de détérioration des scores des domaines fonctionnels et globaux du QLQ-C30  $\geq 5\%$  n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

BOLERO-6 (Etude CRAD001Y2201), une étude de phase II ouverte, triple-bras, randomisée, d'évérolimus en association avec de l'exémestane *versus* évérolimus seul *versus* capécitabine dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé, récidivant, ou métastatique après récidive ou progression sous létrozole ou anastrozole, positifs aux récepteurs hormonaux et négatifs au HER2/neu.

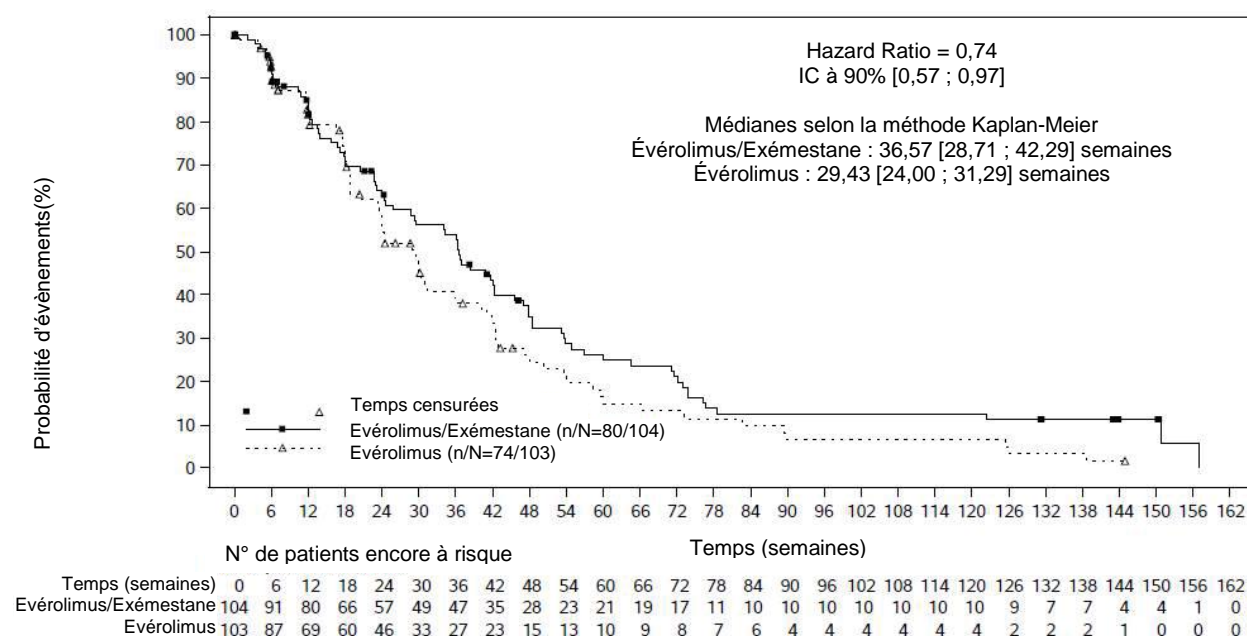
L'objectif principal de l'étude était d'estimer le HR de la SSP pour le traitement évérolimus + exemestane *versus* évérolimus seul. L'objectif secondaire clé était d'estimer le HR de la SSP pour le traitement évérolimus + exemestane *versus* capécitabine.

Les autres critères secondaires incluaient l'évaluation de la SG, le taux de réponse objective, le taux de bénéfice clinique, la tolérance, le délai de détérioration de l'indice de performance ECOG, le délai de détérioration de la QdV, et la satisfaction au traitement (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM). Aucune comparaison statistique formelle n'a été prévue.

Un total de 309 patients ont été randomisés suivant un ratio de 1 : 1 : 1 pour l'association d'évérolimus (10 mg par jour) + exémestane (25 mg par jour) (n=104), évérolimus seul (10 mg par jour) (n=103), ou capécitabine (une dose de 1 250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une semaine de repos, par cycle de 3 semaines) (n=102). Au moment de la collecte des données, la durée moyenne du traitement était de 27,5 semaines (intervalle 2,0-165,7) dans le bras évérolimus + exémestane, 20 semaines (1,3-145,0) dans le bras évérolimus, et 26,7 semaines (1,4-177,1) dans le bras capécitabine.

Le résultat de l'analyse finale de la SSP avec 154 évènements de SSP observés, basé sur une évaluation locale par les investigateurs, a montré un HR estimé de 0,74 (IC à 90% : 0,57 ; 0,97) en faveur du bras évérolimus + exémestane par rapport au bras évérolimus. La SSP médiane était respectivement de 8,4 mois (IC à 90% : 6,6 ; 9,7) et de 6,8 mois (IC à 90% : 5,5 ; 7,2).

**Figure 2 BOLERO-6 – Courbes de Kaplan-Meier de la Survie Sans Progression (évaluation radiologique de l'investigateur)**



Concernant le critère secondaire clé relatif à la SSP, basé sur un nombre total de 148 évènements de SSP observés, le HR estimé était de 1,26 (IC à 90% : 0,96 ; 1,66) en faveur de la capécitabine par rapport au bras évérolimus + exémestane en association.

Les résultats du critère secondaire de SG n'étaient pas cohérents avec les résultats observés sur le critère primaire de la SSP, avec une tendance observée en faveur du bras évérolimus seul. Le HR estimé était de 1,27 (IC à 90% : 0,95 ; 1,70) concernant la comparaison de la SG dans le bras évérolimus seul par rapport au bras évérolimus+exémestane. Le HR estimé pour la comparaison de la SG dans le bras évérolimus + exémestane en association par rapport au bras capécitabine était de 1,33 (IC à 90% : 0,99 ; 1,79).

### Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatiques (pNET)

RADIANT-3 (étude CRAD001C2324), étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle d'Afinitor plus meilleur traitement de soutien (*BSC - best supportive care*) versus placebo plus BSC chez des patients atteints de pNET avancées, a démontré un bénéfice clinique statistiquement significatif d'Afinitor versus placebo par un allongement de 2,4 fois de la survie sans progression (SSP) médiane (11,04 mois versus 4,6 mois), (HR 0,35 ; IC à 95 % : 0,27, 0,45;  $p < 0,0001$ ) (voir Tableau 5 et Figure 3).

L'étude RADIANT-3 a été conduite chez des patients atteints de pNET avancées bien et moyennement différenciées dont la maladie avait progressé au cours des 12 mois précédents. Le traitement par analogues de la somatostatine était autorisé comme pouvant faire partie du meilleur traitement de soutien.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la SSP évaluée au moyen des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Après progression radiologique documentée, la levée de l'aveugle pour les patients concernés pouvait être faite par l'investigateur. Les patients randomisés dans le groupe placebo ont alors pu recevoir Afinitor en ouvert.

Les critères secondaires d'évaluation étaient la sécurité d'emploi, le taux de réponse objective, la durée de la réponse et la survie globale (SG).

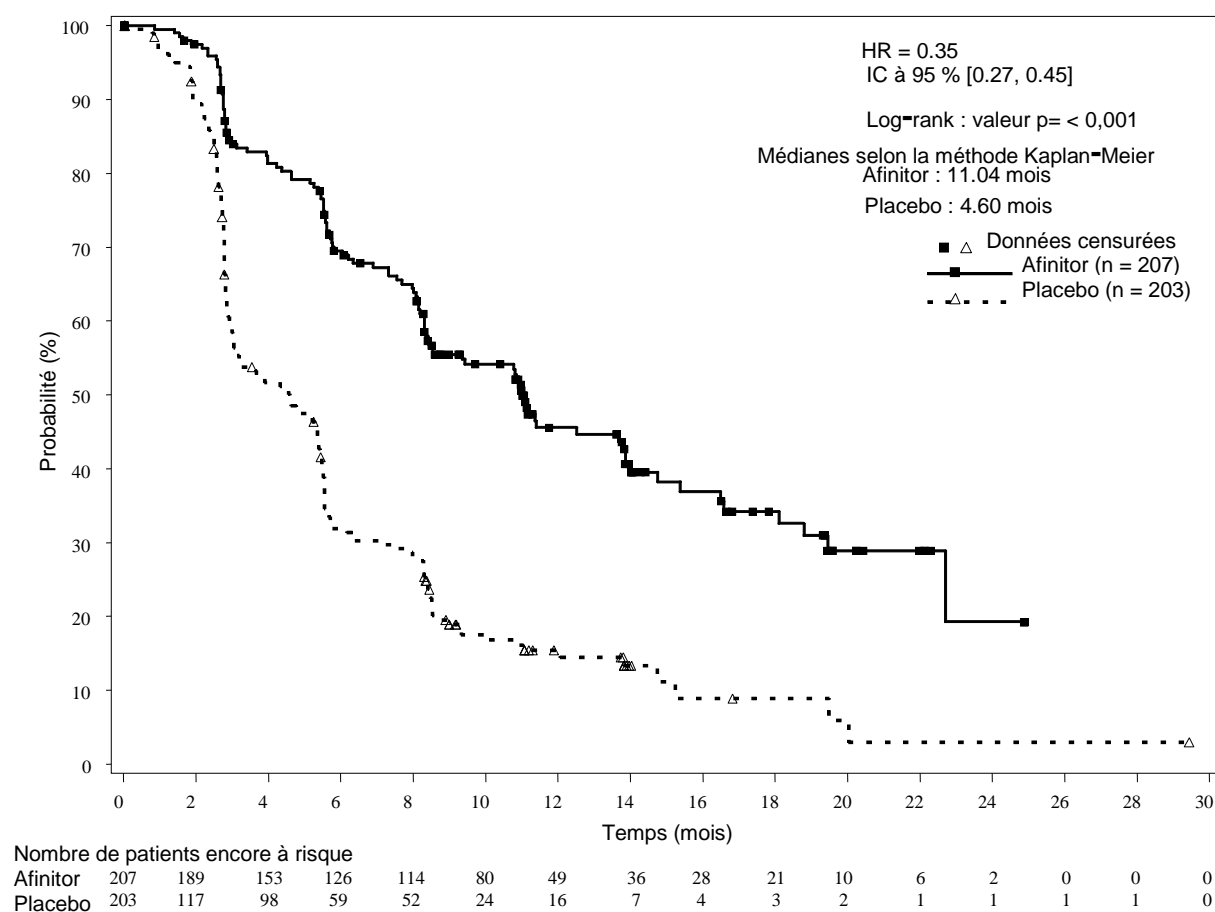
Au total, 410 patients ont été randomisés en 1:1 pour recevoir soit Afinitor 10 mg/jour ( $n = 207$ ) soit un placebo ( $n = 203$ ). Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées (âge médian 58 ans, hommes 55 %, Caucasiens 78,5 %). Cinquante-huit pour cent des patients des deux groupes avaient reçu un traitement systémique antérieur. La durée médiane du traitement en aveugle était de 37,8 semaines (intervalle 1,1-129,9 semaines) pour les patients qui ont reçu l'évérolimus et 16,1 semaines (intervalle 0,4-147,0 semaines) pour ceux qui ont reçu un placebo.

Suite à une progression de la maladie ou après levée de l'aveugle, 172 des 203 patients (84,7%) initialement randomisés dans le bras placebo ont reçu Afinitor en ouvert. La durée médiane de traitement en ouvert était de 47,7 semaines pour l'ensemble des patients; 67,1 semaines chez les 53 patients randomisés dans le bras évérolimus qui ont reçu évérolimus en ouvert et 44,1 semaines chez les 172 patients randomisés dans le bras placebo qui ont reçu évérolimus en ouvert.

**Tableau 5 RADIANT-3 – Résultats en termes d'efficacité**

Population	Afinitor n = 207	Placebo n = 203	HR (rapport de risque) (IC à 95 %)	Valeur de $p$
<b>Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95 %)</b>				
Evaluation radiologique de l'investigateur	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	< 0,0001
Evaluation radiologique indépendante	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	< 0,0001
<b>Médiane de survie globale (mois) (IC à 95 %)</b>				
Médiane de survie globale	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

**Figure 3**      **RADIANT-3 – Courbes de Kaplan-Meier de la Survie Sans Progression (revue radiologique par l'investigateur)**



#### Tumeurs neuroendocrines avancées d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire

RADIANT-4 (étude CRAD001T2302), étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle évaluant Afinitor plus meilleur traitement de soutien (BSC - best supportive care) versus placebo plus BSC a été conduite chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, sans syndrome carcinoïde antérieur ou en cours.

Le critère principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) sur la base d'une évaluation radiologique indépendante selon les Critères d'Evaluation de la Réponse tumorale dans les Tumeurs Solides (RECIST). Une analyse complémentaire de la SSP était basée sur l'évaluation locale par les investigateurs. Les critères secondaires comprenaient la survie globale, le taux de réponse global, le taux de contrôle de la maladie, la sécurité d'emploi, la modification de la qualité de vie (FACT-G) et le délai de détérioration de l'indice de performance de l'Organisation Mondiale de la Santé (IP OMS).

Au total, 302 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit évérolimus (10 mg par jour) (n = 205) soit le placebo (n = 97). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient dans l'ensemble équilibrées (âge médian de 63 ans [intervalle 22 à 86], 76 % de caucasiens, utilisation antérieure d'analogues de la somatostatine [ASS]). La durée médiane du traitement en aveugle était de 40,4 semaines pour les patients ayant reçu Afinitor et de 19,6 semaines pour ceux ayant reçu le placebo. Après l'analyse principale de la SSP, 6 patients du bras placebo ont bénéficié d'un cross over vers le groupe en ouvert évérolimus.

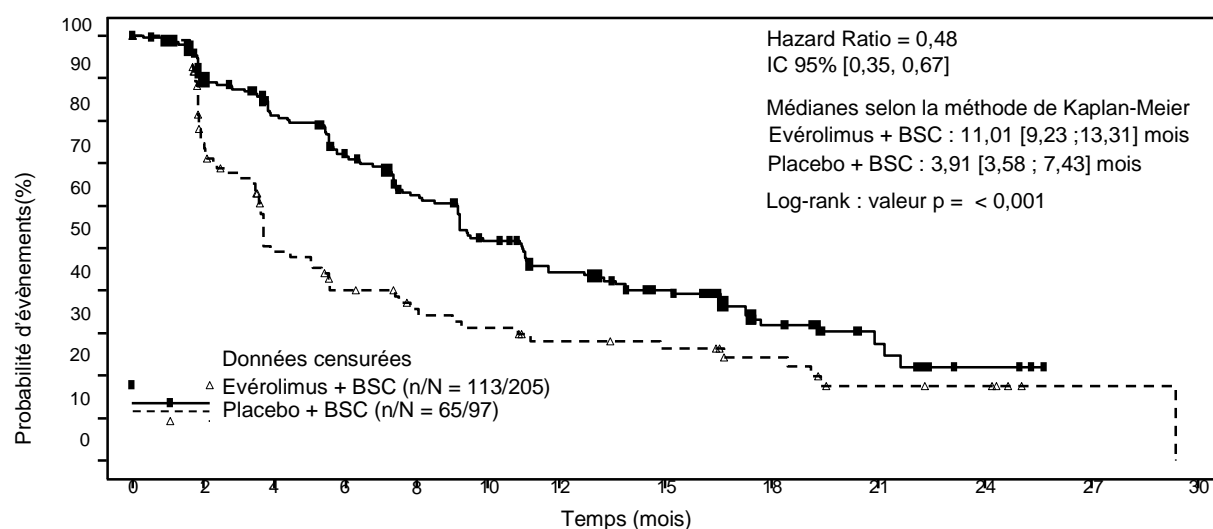
Les résultats d'efficacité pour le critère principal d'évaluation SSP (évaluation indépendante radiologique) ont été obtenus à partir de l'analyse finale de la SSP (voir Tableau 6 et Figure 4). Les résultats d'efficacité pour la SSP (évaluation radiologique par l'investigateur) ont été obtenus à partir de l'analyse finale de la SG (voir Tableau 6).

**Tableau 6 RADIANT-4 – Résultats en termes de Survie Sans Progression**

Population	Afinitor n = 205	Placebo n = 97	Hazard ratio (IC 95%)	p <sup>a</sup>
<b>Médiane de survie sans progression (mois) (IC 95 %)</b>				
Évaluation indépendante radiologique	11,01 (9,2-13,3)	3,91 (3,6-7,4)	0,48 (0,35-0,67)	< 0,001
Évaluation radiologique par l'investigateur	14,39 (11,24-17,97)	5,45 (3,71-7,39)	0,40 (0,29-0,55)	< 0,001

<sup>a</sup> Valeur du p d'après un test du log-rank stratifié unilatéral

**Figure 4 RADIANT-4 – Courbes de survie sans progression Kaplan-Meier (revue radiologique indépendante)**

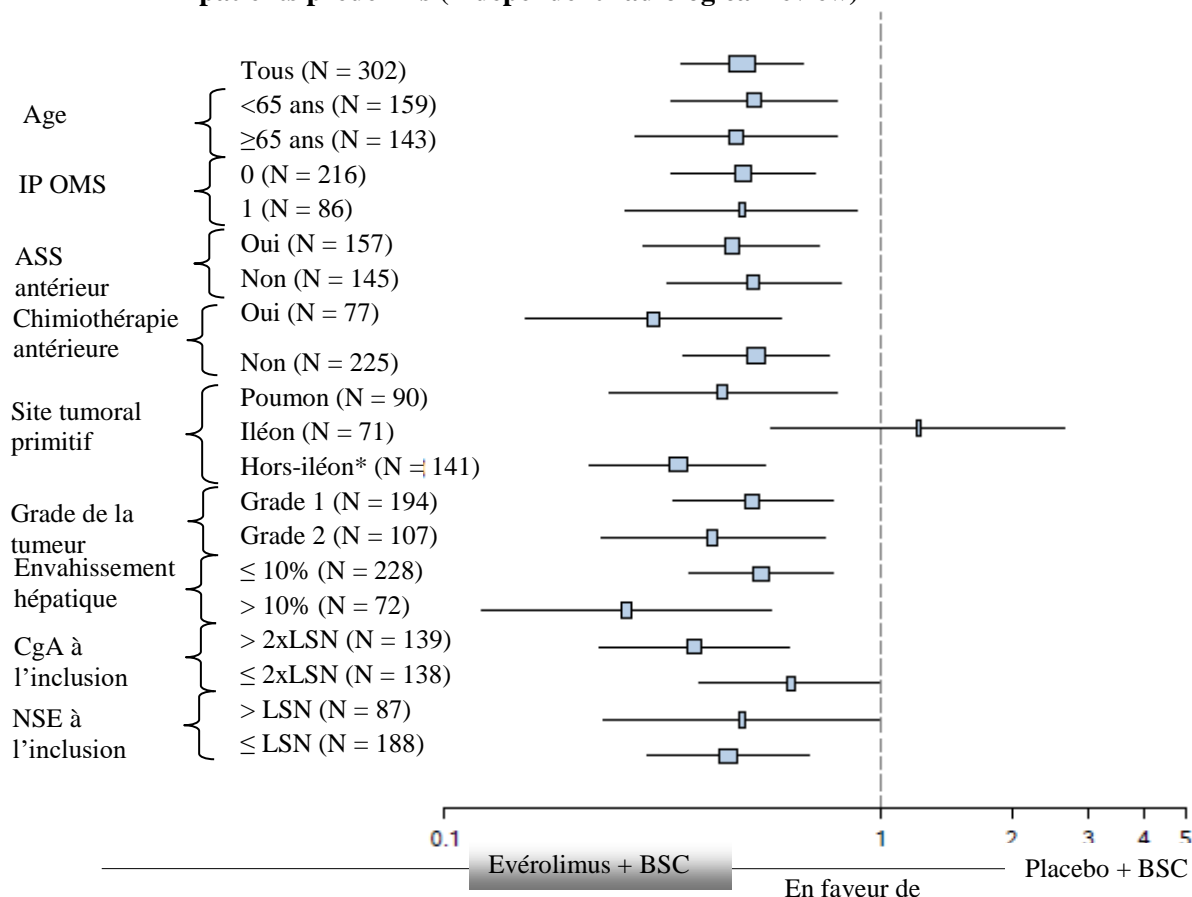


Nombre de patients encore à risque

Temps (mois)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Évérolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

Dans les analyses complémentaires, l'effet positif du traitement a été observé dans tous les sous-groupes à l'exception du sous-groupe de patients chez lesquels le site tumoral primitif était l'iléon (Iléon : HR = 1,22 [IC à 95 % : 0,56 à 2,65] ; Hors iléon : HR = 0,34 [IC à 95 % : 0,22 à 0,54] ; Poumon : HR = 0,43 [IC à 95 % : 0,24 à 0,79]) (voir Figure 5).

**Figure 5 RADIANT-4 – Résultats en termes de Survie Sans Progression par sous-groupes de patients prédéfinis (independent radiological review)**



\*Hors-iléon : estomac, colon, rectum, appendice, caecum, duodenum, jejunum, carcinome d'origine primitive inconnue et autres origines gastrointestinales  
 LSN : Limite Supérieure de la Normale  
 CgA : Chromogranine A  
 NSE : Enolase neurone Spécifique  
 Rapport de risque (HR) (IC à 95 %) d'après le modèle de Cox stratifié.

L'analyse finale de la survie globale (SG) n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les patients ayant reçu Afinitor ou le placebo pendant la période de traitement en aveugle de l'étude (HR = 0,90 [95 % CI : 0,66 à 1,22]).

Aucune différence du délai de détérioration définitive de l'indice de performance de l'OMS (HR = 1,02 ; [95 % CI : 0,65, 1,61]) ni du délai de détérioration définitive de la qualité de vie (score FACT-G total HR = 0,74 ; [95 % CI : 0,50, 1,10]) n'a été observée entre les deux bras.

### Cancer du rein avancé

RECORD-1 (étude CRAD001C2240), une étude de phase III multicentrique internationale randomisée en double aveugle a été menée comparant Afinitor 10 mg/jour au placebo, administrés tous les deux en association avec un traitement symptomatique optimal (*BSC - best supportive care*) chez des patients ayant un cancer du rein métastatique dont la maladie avait progressé sous ou après un traitement par un VEGFR-TKI (inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (sunitinib, sorafénib ou sunitinib plus sorafénib). Un traitement antérieur par le bévaccizumab et l'interféron- $\alpha$  était également autorisé. Les patients ont été stratifiés en fonction du score pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (groupes à risque faible *versus* intermédiaire *versus* élevé) et du traitement anticancéreux antérieur (1 *versus* 2 VEGFR-TKI).

Le critère principal était la survie sans progression, documentée selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) et évaluée en aveugle par un comité d'évaluation centralisé indépendant. Les critères secondaires étaient la sécurité d'emploi, le taux de réponse tumorale objective, la survie globale, les symptômes liés à la maladie et la qualité de vie. Après documentation d'une progression radiologique, l'aveugle pouvait être levé par l'investigateur : les patients randomisés dans le groupe placebo ont pu alors recevoir Afinitor 10 mg/jour en ouvert. Le Comité indépendant de surveillance a recommandé d'arrêter cette étude au moment de la deuxième analyse intermédiaire car le critère principal avait été atteint.

Au total, 416 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Afinitor (n = 277) ou le placebo (n = 139). Les caractéristiques démographiques étaient équilibrées (âge médian 61 ans ; [intervalle 27-85 ans], hommes 78 %, caucasiens 88 %, nombre de traitements antérieurs par un VEGFR-TKI [1 -74 %, 2 -26 %]). La durée moyenne du traitement en aveugle était de 141 jours (intervalle 19-451 jours) pour les patients recevant l'évérolimus et de 60 jours (intervalle 21-295 jours) pour ceux ayant reçu le placebo.

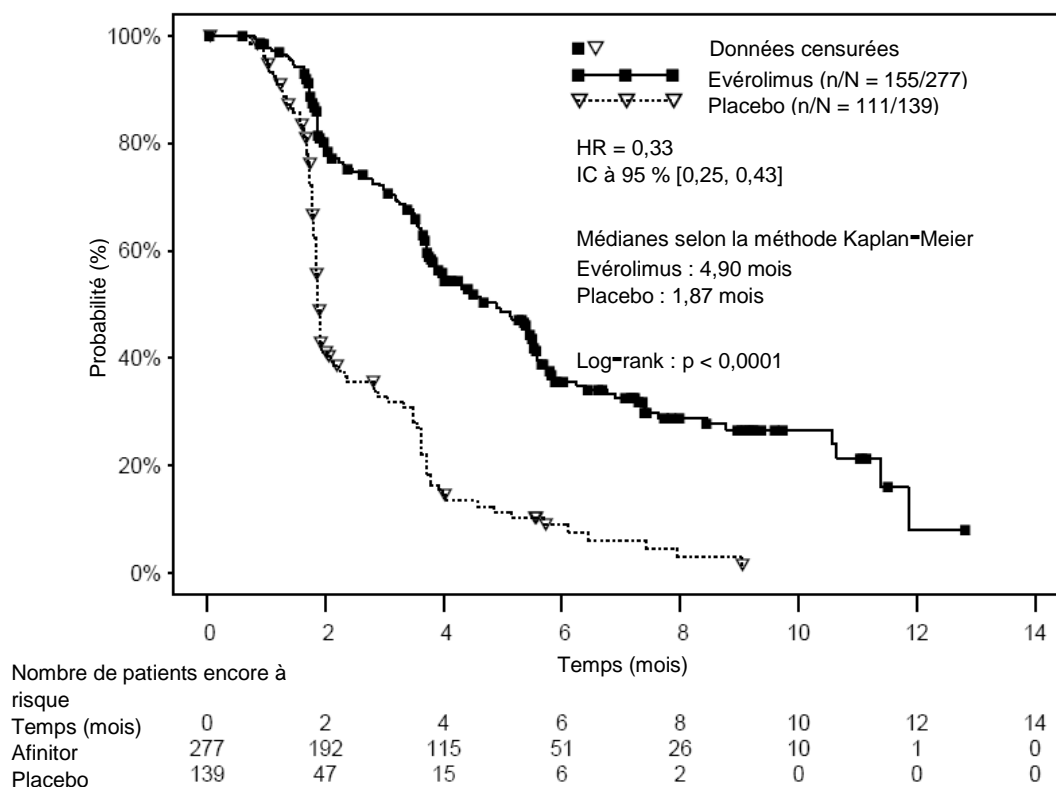
Afinitor était supérieur au placebo sur le critère principal de survie sans progression, avec une réduction statistiquement significative de 67 % du risque de progression ou décès (voir Tableau 7 et Figure 6).

**Tableau 7 RECORD-1 – Résultats en termes de Survie Sans Progression**

Population	n	Afinitor n = 277	Placebo n = 139	HR (IC à 95 %)	Valeur <i>P</i> <sup>a</sup>
		Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95 %)			
Analyse principale					
Tous patients (évaluation centrale indépendante en aveugle)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	< 0,0001 <sup>a</sup>
Analyses de confirmation/de sensibilité					
Tous patients (évaluation locale par l'investigateur)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	< 0,0001 <sup>a</sup>
Score pronostique MSKCC (revue centralisée indépendante en aveugle)					
Faible risque	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	< 0,0001
Risque intermédiaire	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	< 0,0001
Haut risque	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
<sup>a</sup> Test log-rank stratifié					



**Figure 6 RECORD-1 – Courbes de survie sans progression Kaplan-Meier (revue centralisée indépendante)**



Les taux de survie sans progression à 6 mois étaient de 36 % dans le groupe Afinitor comparé à 9 % dans le groupe placebo.

Des réponses tumorales objectives confirmées ont été observées chez 5 patients (2 %) traités par Afinitor et chez aucun patient recevant le placebo. Ainsi, le bénéfice en termes de survie sans progression concerne essentiellement la population présentant une stabilisation de la maladie (correspondant à 67 % du groupe de traitement par Afinitor).

Aucune différence statistiquement significative entre les traitements n'a été observée sur la survie globale (Hazard ratio 0,87 intervalle de confiance [0,65-1,17] ;  $P = 0,177$ ). Le traitement par Afinitor en ouvert après progression chez les patients qui avaient reçu préalablement au placebo (cross over) ne permettait pas la mise en évidence d'une différence pour le critère de survie globale entre les deux bras.

#### Autres études

La stomatite est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients traités par Afinitor (voir rubriques 4.4 et 4.8). Dans une étude post-autorisation en simple bras chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé (N = 92), un traitement local avec une solution orale de dexaméthasone 0,5 mg/5 ml sans alcool a été administré en bain de bouche (4 fois par jour pendant les 8 premières semaines de traitement) à partir de l'initiation du traitement par Afinitor (10 mg/jour) plus exémestane (25 mg/jour) pour réduire l'incidence et la gravité des stomatites. L'incidence des stomatites de Grade  $\geq 2$  après 8 semaines de traitement était de 2,4 % (n = 2/85 patients évaluable) ce qui était inférieur à l'incidence historiquement rapportée. L'incidence des stomatites de Grade 1 était de 18,8 % (n = 16/85) et aucun cas de stomatite de Grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Le profil de sécurité global était cohérent avec celui qui avait été établi pour évérolimus en oncologie et dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), à l'exception d'une légère augmentation de la fréquence des candidoses buccales rapportées chez 2,2 % (n = 2/92) des patients.

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Afinitor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, de tumeurs neuroendocrines d'origine thoracique et de cancers du rein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Chez les patients ayant des tumeurs solides avancées, les concentrations maximales d'évérolimus sont atteintes à une durée médiane d'une heure après l'administration quotidienne d'une dose orale de 5 à 10 mg à jeun ou avec un repas léger sans matières grasses. La  $C_{\max}$  est proportionnelle à la dose entre 5 mg et 10 mg. L'évérolimus est un substrat et un inhibiteur modéré de la Pgp.

### Effet des aliments

Chez les volontaires, l'exposition systémique avec l'évérolimus 10 mg (mesurée par l'ASC) est diminuée de 22 % et le pic plasmatique de la  $C_{\max}$  est diminué de 54 % lorsque le médicament est pris avec un repas riche en graisses. Avec un repas léger, l'ASC est diminuée de 32 % et la  $C_{\max}$  est diminuée de 42 %. Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase post-absorption.

### Distribution

Le rapport sang-plasma de l'évérolimus est dépendant de la concentration (de 17 % à 73 % sur l'intervalle de 5 à 5 000 ng/ml). Environ 20 % de la concentration de l'évérolimus dans le sang total est retrouvée dans le compartiment plasmatique chez les patients cancéreux recevant de l'évérolimus 10 mg par jour. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 74 % chez les sujets sains et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, le volume de distribution  $V_d$  était de 191 l dans le compartiment central apparent et de 517 l dans le compartiment périphérique apparent.

### Biotransformation

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la Pgp. Après administration orale, l'évérolimus est le composé principal circulant dans le sang chez l'homme. Six métabolites principaux de l'évérolimus ont été identifiés dans le sang chez l'homme, incluant trois métabolites monohydroxylés, deux produits à cycle ouvert formés par hydrolyse et un conjugué phosphatidylcholine de l'évérolimus. Ces métabolites ont également été identifiés chez les espèces animales utilisées dans les études de toxicité et ils ont présenté une activité 100 fois plus faible environ que celle de l'évérolimus lui-même. Par conséquent, l'évérolimus est considéré comme responsable de la majorité de l'activité pharmacologique globale.

### Élimination

La valeur moyenne de la clairance orale (CL/F) de l'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides recevant 10 mg par jour était de 24,5 l/h. La valeur moyenne de la demi-vie d'élimination était approximativement de 30 heures.

Il n'a pas été mené d'études d'excrétion spécifiques chez les patients cancéreux, mais des données sont disponibles chez les patients transplantés. Après administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarké en association avec la ciclosporine, 80 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces et 5 % ont été excrétés dans les urines. La molécule mère n'a pas été détectée dans les urines ou dans les fèces.

## Pharmacocinétique à l'état d'équilibre

Après l'administration d'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, l'ASC<sub>0-τ</sub> a été dose-proportionnelle dans l'intervalle de dose quotidienne de 5 mg à 10 mg. L'état d'équilibre a été atteint en 2 semaines. La C<sub>max</sub> est proportionnelle à la dose entre 5 mg et 10 mg. Le t<sub>max</sub> est atteint 1 à 2 heures après l'administration. Il a été observé une corrélation significative entre l'ASC<sub>0-τ</sub> et la concentration résiduelle pré-dose à l'état d'équilibre.

## Populations particulières

### Insuffisance hépatique

La sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'évérolimus ont été évaluées dans deux études avec administration d'Afinitor comprimés en dose unique par voie orale chez 8 et 34 sujets présentant une insuffisance hépatique comparés à des sujets ayant une fonction hépatique normale.

Dans la première étude, l'ASC moyenne de l'évérolimus chez 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) était deux fois plus importante que celle retrouvée chez les 8 sujets présentant une fonction hépatique normale.

Dans la seconde étude réalisée chez 34 sujets présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, une augmentation de l'exposition (c.a.d ASC<sub>0-inf</sub>) de 1,6 fois, 3,3 fois et 3,6 fois a été observée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique respectivement légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh) par rapport aux sujets normaux.

Les simulations de pharmacocinétiques en dose multiples viennent à l'appui des recommandations de doses chez les sujets présentant une insuffisance hépatique déterminée selon leur statut Child-Pugh.

A partir des résultats de ces deux études, une adaptation de la posologie est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Insuffisance rénale

Dans une analyse de pharmacocinétique de population chez 170 patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, aucun effet significatif de la clairance de la créatinine (25-178 ml/mn) n'a été observé sur la clairance orale (Cl/F) de l'évérolimus. Une insuffisance rénale post-transplantation (clairance de la créatinine comprise entre 11 ml/mn et 107 ml/mn) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'évérolimus chez des patients transplantés.

### Patients âgés

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients cancéreux, aucun effet significatif de l'âge (27 à 85 ans) sur la clairance orale de l'évérolimus n'a été observé.

### Groupe ethnique

La clairance orale (Cl/F) est similaire chez les patients cancéreux japonais et caucasiens ayant une fonction hépatique comparable. Selon une analyse de pharmacocinétique de population, Cl/F est supérieure de 20 % en moyenne chez les patients transplantés de race noire.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique de l'évérolimus a été évalué chez la souris, le rat, le cochon nain, le singe et le lapin. Les principaux organes cibles ont été les systèmes de reproduction mâle et femelle (dégénérescence tubulaire testiculaire, diminution de la quantité de sperme dans les épидидymes et atrophie utérine) chez plusieurs espèces, les poumons (prolifération des macrophages alvéolaires) chez le rat et la souris ; le pancréas (dégranulation et apparition de vacuoles dans les cellules exocrines chez les singes et cochons nains, dégénération des cellules des îlots de Langerhans chez les singes), et les yeux (opacités des fibres antérieures du cristallin) chez les rats seulement. Des modifications rénales mineures ont été observées chez le rat (exacerbation liée à l'âge de la lipofuscine dans l'épithélium tubulaire, augmentations de l'hydronephrose) et la souris (aggravation de lésions préexistantes). Aucun signe de néphrotoxicité n'a été observé chez le singe et le cochon nain.

L'évérolimus a semblé exacerber spontanément des pathologies préexistantes (myocardite chronique chez le rat, infection du plasma et du cœur par le virus Cocksackie chez le singe, infestation coccidienne du tractus gastro-intestinal chez le cochon nain, lésions cutanées chez la souris et le singe). Ces effets ont été généralement observés à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs aux niveaux d'exposition thérapeutique, à l'exception des effets observés chez le rat, qui se sont produits à des niveaux inférieurs à l'exposition thérapeutique en raison d'une distribution tissulaire élevée.

Au cours d'une étude de fertilité chez le rat mâle, la morphologie testiculaire a été affectée à des doses de 0,5 mg/kg et plus et la motilité et le nombre de spermatozoïdes et le taux plasmatique de testostérone ont été diminués à la dose de 5 mg/kg, ce qui a entraîné une diminution de la fertilité des mâles. Ces altérations ont été réversibles.

Au cours des études portant sur la fonction de reproduction réalisées chez l'animal, la fertilité des femelles n'a pas été affectée. Cependant, chez le rat femelle, les doses orales d'évérolimus > 0,1 mg/kg (environ 4 % de l'ASC<sub>0-24h</sub> des patients recevant 10 mg par jour) ont entraîné une augmentation des pertes pré-implantatoires.

L'évérolimus a traversé la barrière placentaire et s'est avéré toxique pour le fœtus. Chez le rat, l'évérolimus a provoqué une embryotoxité se manifestant par une mortalité et une réduction du poids fœtal à un niveau d'exposition systémique inférieur au niveau thérapeutique. L'incidence de modifications et de malformations du squelette (fente sternale par exemple) a été augmentée aux doses de 0,3 mg/kg et 0,9 mg/kg. Chez le lapin, l'embryotoxité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives.

Les études de génotoxicité évaluant les critères pertinents n'ont pas mis en évidence d'activité clastogène ou mutagène. L'administration d'évérolimus pendant des durées allant jusqu'à 2 ans n'a pas indiqué de potentiel oncogène chez la souris et le rat jusqu'aux doses les plus élevées, correspondant respectivement à 3,9 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Butylhydroxytoluène  
Stéarate de magnésium  
Lactose monohydraté  
Hypromellose  
Crospovidone de type A  
Lactose anhydre

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en aluminium/polyamide/aluminium/PVC contenant 10 comprimés.

Afinitor 2,5 mg comprimés

Boîtes de 30 ou 90 comprimés.

Afinitor 5 mg comprimés

Boîtes de 10, 30 ou 90 comprimés.

Afinitor 10 mg comprimés

Boîtes de 10, 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlande

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### Afinitor 2,5 mg comprimés

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

### Afinitor 5 mg comprimés

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

### Afinitor 10 mg comprimés

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 03 août 2009

Date de dernier renouvellement : 02 avril 2019

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>