

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AFINITOR^{MD}**
(comprimés d'évérolimus)
2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg

Pr **AFINITOR^{MD} DISPERZ^{MC}**
(comprimés d'évérolimus pour suspension orale)
2 mg, 3 mg et 5 mg

Antinéoplasique
(inhibiteur de la kinase mTOR)

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval QC H9S 1A9

Numéro de contrôle : 200814

AFINITOR est une marque déposée.

Date de rédaction : 11 décembre 2009

Date de révision :
16 novembre 2017

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	7
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	48
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	52
SURDOSAGE	66
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	67
STABILITÉ ET CONSERVATION	70
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	71
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	71
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	73
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	73
ESSAIS CLINIQUES	75
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	108
TOXICOLOGIE	113
RÉFÉRENCES	126
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	129

Pr **AFINITOR^{MD}**
(comprimés d'évérolimus)

Pr **AFINITOR^{MD} DISPERZ^{MC}**
(comprimés d'évérolimus pour suspension orale)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
AFINITOR^{MD}		
Orale	Comprimés dosés à 2,5, à 5, à 7,5 et à 10 mg	Crospovidone, hydroxytoluène butylé (E321), hypromellose, lactose anhydre, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>
AFINITOR^{MD} DISPERZ^{MC}		
Orale	Comprimés pour suspension orale dosés à 2, à 3 et à 5 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, hydroxytoluène butylé (E321), hypromellose, lactose monohydraté, mannitol, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium. <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AFINITOR^{MD} (évérolimus) est indiqué chez les femmes ménopausées dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, en association avec l'exémestane à la suite d'une récurrence ou d'une progression de la maladie après un traitement par le létrozole ou l'anastrozole.

L'efficacité d'AFINITOR dans le traitement du cancer du sein avancé se fonde sur la démonstration d'un avantage sur le plan de la survie sans progression (SSP). Un bienfait clinique, telle la prolongation de la survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie, n'a pas été mis en évidence (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

AFINITOR est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) bien ou modérément différenciées, non résécables, localement avancées ou métastatiques ayant évolué au cours des 12 derniers mois.

L'efficacité d'AFINITOR dans le traitement des TNEP se fonde sur la survie sans progression (SSP) démontrée dans le cadre d'une étude de phase III contrôlée par placebo menée chez des patients dont la progression de la maladie avait été documentée au cours des 12 mois ayant précédé la répartition aléatoire. On n'a relevé aucune preuve de bienfait sur le plan de la survie globale, et la qualité de vie n'a pas été évaluée (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

AFINITOR est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) non fonctionnelles du tube digestif ou du poumon, bien différenciées, non résécables, localement avancées ou métastatiques, chez l'adulte dont la maladie a évolué.

L'efficacité d'AFINITOR dans le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon se fonde sur la survie sans progression (SSP) démontrée dans le cadre d'une étude de phase III contrôlée par placebo menée chez des patients dont la maladie avait progressé au cours des 6 mois ayant précédé la répartition aléatoire. Un bienfait sur le plan de la survie globale ou une amélioration de la qualité de vie n'ont pas été mis en évidence. Les analyses de sous-groupes ont laissé entendre que les patients ayant un meilleur pronostic ont moins bénéficié du traitement par AFINITOR (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

L'emploi d'AFINITOR en association avec un analogue de la somatostatine n'est pas indiqué pour le traitement des patients porteurs de tumeurs neuroendocrines du tube digestif ou du poumon.

AFINITOR n'est pas indiqué dans le traitement des tumeurs carcinoïdes fonctionnelles (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ESSAIS CLINIQUES**).

AFINITOR est indiqué pour le traitement du néphrocarcinome métastatique à cellules claires après l'échec du traitement initial par les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial), soit le sunitinib ou le sorafénib.

L'efficacité d'AFINITOR se fonde sur la SSP. On n'a relevé aucune prolongation de la survie globale ni différence sur le plan de la qualité de vie entre les patients recevant AFINITOR et les sujets sous placebo durant l'essai déterminant de phase III (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

L'emploi d'AFINITOR et d'AFINITOR DISPERZ est indiqué dans le traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG), une tumeur du cerveau associée à la STB, chez les patients qui ont affiché une croissance tumorale lors d'épreuves en série, qui ne sont pas admissibles à une résection de la tumeur et chez qui une intervention chirurgicale immédiate n'est pas requise.

L'efficacité d'AFINITOR repose sur les données d'une analyse de la variation du volume

de l'ASCG.

Le médecin prescripteur doit tenir compte du fait que la résection tumorale peut se révéler curative, alors que le traitement par AFINITOR permet uniquement de réduire le volume de l'ASCG.

Les propriétés pharmacocinétiques d'AFINITOR et d'AFINITOR DISPERZ ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques de biodisponibilité comparative (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). AFINITOR DISPERZ n'a **pas** fait l'objet d'essais cliniques visant à évaluer son innocuité et son efficacité.

L'emploi d'AFINITOR est indiqué dans le traitement de l'angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), chez les patients adultes (18 ans et plus) qui ne requièrent pas une intervention chirurgicale immédiate.

L'efficacité d'AFINITOR dans le traitement de l'angiomyolipome rénal repose sur les données d'une analyse des réponses objectives obtenues chez des patients traités pendant une période médiane de 8,3 mois au cours de l'essai clinique de base de phase III contrôlé par placebo (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

AFINITOR DISPERZ est indiqué comme traitement d'appoint des crises épileptiques associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus qui ont reçu un diagnostic définitif de STB et dont la maladie ne peut être maîtrisée efficacement à l'aide des traitements actuels.

Seuls des patients ayant reçu un diagnostic définitif de STB ont participé à l'essai clinique portant sur les crises épileptiques. AFINITOR DISPERZ ne doit donc pas être utilisé dans le traitement d'autres types de crises épileptiques, ni chez d'autres populations de patients (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **ESSAIS CLINIQUES**).

AFINITOR DISPERZ est la seule préparation qui peut être utilisée pour le traitement des patients ayant des crises épileptiques associées à la STB.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Lors de l'étude sur le cancer du sein avancé, 40 % des patientes traitées par AFINITOR étaient âgées de ≥ 65 ans, et 15 % d'entre elles avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence sur le plan de l'efficacité n'a été observée entre les patientes jeunes et les patientes âgées. Toutefois, on a relevé entre ces deux populations des différences quant à l'incidence de la mortalité toutes causes confondues au cours des 28 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose d'AFINITOR et à la fréquence des effets indésirables ayant entraîné l'abandon définitif du traitement (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Au cours de deux autres études avec répartition aléatoire (néphrocarcinome métastatique et TNEP au stade avancé), aucune différence globale n'a été observée entre les patients jeunes et les patients âgés sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité. Durant l'étude avec répartition aléatoire portant sur le néphrocarcinome métastatique, 41 % des patients traités par AFINITOR étaient âgés de ≥ 65 ans, et 7 % d'entre eux avaient 75 ans ou plus. Durant l'étude avec répartition aléatoire portant sur les TNEP au stade avancé, 30 % des patients traités par AFINITOR étaient âgés de ≥ 65 ans, et 7 % d'entre eux avaient 75 ans ou plus (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

Durant l'étude avec répartition aléatoire portant sur les TNE du tube digestif ou du poumon au stade avancé, 47 % des patients traités par AFINITOR étaient âgés de ≥ 65 ans, et 16 % d'entre eux avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence sur le plan de l'efficacité n'a été observée entre les patients jeunes et les patients âgés. Les effets indésirables signalés à une fréquence 1,5 fois plus élevée chez les patients âgés recevant l'évérolimus que chez ceux âgés < 65 ans comprenaient l'insuffisance cardiaque, les infections des voies respiratoires inférieures (pneumonie, infection pulmonaire, bronchite), la toux et une diminution de l'appétit.

Enfants (< 18 ans) :

L'emploi d'AFINITOR est déconseillé chez les enfants cancéreux.

AFINITOR et AFINITOR DISPERZ n'ont pas été étudiés chez les patients de moins de 1 an atteints d'un ASCG; leur utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients. On dispose de données limitées sur l'efficacité et l'innocuité du traitement par AFINITOR chez les patients âgés de 1 à 3 ans atteints d'un ASCG (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

AFINITOR DISPERZ n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans présentant des crises épileptiques associées à la STB et est déconseillé chez les patients de ce groupe d'âge.

L'emploi d'AFINITOR et d'AFINITOR DISPERZ est déconseillé chez les enfants atteints d'angiomyolipome rénal.

CONTRE-INDICATIONS

- L'emploi d'AFINITOR (évérolimus) et d'AFINITOR DISPERZ est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament, à d'autres dérivés de la rapamycine ou à l'un des excipients. Voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour obtenir une liste complète (voir également la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- L'emploi d'AFINITOR (évérolimus) et d'AFINITOR DISPERZ est contre-indiqué pour le traitement des crises épileptiques de tous types chez les patients autres que ceux qui ont reçu un diagnostic définitif de STB (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, TNE au stade avancé et cancer du rein métastatique :

- AFINITOR (évérolimus) doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans l'administration des antinéoplasiques.

ASCG associé à la STB :

- Le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ doit être instauré par un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans le traitement de la STB et ayant accès à des services de surveillance thérapeutique de l'évérolimus.

- **Il importe** d'exercer une surveillance des concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients traités pour un ASCG (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG**).

- On ignore quelle pourrait être la durée optimale du traitement par AFINITOR chez les patients atteints d'un ASCG; on a toutefois déjà observé une reprise de la croissance tumorale après l'interruption du traitement (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Surveillance du volume de l'ASCG chez les patients traités par AFINITOR** et **ESSAIS CLINIQUES, ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville**).

- Selon des données non cliniques, la prise d'évérolimus pourrait entraîner un retard dans l'atteinte de certains repères d'évaluation du développement de même que dans le développement de l'appareil reproducteur (voir les sections **Populations particulières, Enfants** ci-dessous et **TOXICOLOGIE**).

- Les présentations (AFINITOR et AFINITOR DISPERZ) **ne sont pas** interchangeables (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Substitution d'une présentation à une autre**).

Angiomyolipome rénal associé à la STB :

- Le traitement par AFINITOR doit être instauré par un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans le traitement de la STB. On ne sait pas quel est le moment optimal pour amorcer le traitement.

- On ignore quelle pourrait être la durée optimale du traitement par AFINITOR chez les patients atteints d'angiomyolipome rénal associé à la STB (voir la section **ESSAIS CLINIQUES, Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville**).
- D'après les données recueillies au cours des essais cliniques, les femmes traitées par l'évérolimus pourraient être exposées à un risque d'aménorrhée secondaire (voir la section **Populations particulières, Femmes aptes à procréer** ci-dessous).

Les effets indésirables suivants sont d'importance clinique :

Pneumonite non infectieuse, parfois mortelle (voir la section **Appareil respiratoire** ci-dessous);

Infections, parfois mortelles (voir la section **Système immunitaire** ci-dessous);

Insuffisance rénale, parfois mortelle (voir la section **Fonction rénale** ci-dessous).

Généralités

Interactions médicament-médicament

L'administration d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P doit être évitée (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il faut user de prudence lorsqu'on doit administrer AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ avec des inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P. Le cas échéant, il convient de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables et de réduire la dose au besoin (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

L'administration concomitante d'AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ avec des inducteurs puissants de la CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P doit être évitée, car cela risque de réduire l'efficacité du médicament. Le cas échéant, il convient de surveiller étroitement la réponse clinique. Une augmentation de la dose d'AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ doit être envisagée lorsque celui-ci est administré avec des anticonvulsivants connus comme étant des inducteurs puissants de la CYP3A4 et qu'il n'est pas possible d'opter pour un traitement de rechange. On dispose toutefois de peu de données cliniques sur un tel ajustement posologique chez les patients atteints d'angiomyolipome rénal qui reçoivent également un anticonvulsivant connu comme étant un inducteur puissant de la CYP3A4 (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il faut user de prudence lorsqu'AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ est administré en association avec des substrats de la CYP3A4 ayant un indice thérapeutique étroit et pris oralement, en raison de la possibilité d'interactions médicamenteuses pouvant augmenter les concentrations sanguines des substrats de la CYP3A4. On n'a pas mené d'étude sur l'interaction entre AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ et les substrats de la CYP3A4 qui ne sont pas administrés par voie orale (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA peut accroître le risque d'œdème

angioneurotique (p. ex., enflure des voies aériennes ou de la langue, avec difficulté respiratoire ou non). D'après les données d'essais cliniques regroupés en oncologie, 3,2 % et 2,9 % des patients sous évérolimus qui recevaient un inhibiteur de l'ECA en concomitance ont présenté un œdème angioneurotique au cours des phases de traitement à double insu et en mode ouvert, respectivement. Par ailleurs, un œdème angioneurotique a été signalé chez 0,5 % et 0,7 % des patients sous évérolimus qui NE recevaient PAS d'inhibiteur de l'ECA lors des traitements à double insu et en mode ouvert, respectivement.

Carcinogenèse et mutagenèse

Les études de génotoxicité n'ont révélé aucun signe d'activité clastogène ou mutagène. L'administration d'évérolimus pendant une période pouvant atteindre 2 ans n'a montré aucun potentiel oncogène chez la souris et le rat jusqu'aux doses les plus élevées correspondant respectivement à 3,9 et à 0,2 fois l'exposition clinique estimée à une dose quotidienne de 10 mg par jour.

Tumeur carcinoïde fonctionnelle

Dans le cadre d'un essai multicentrique mené à double insu, avec répartition aléatoire, chez 429 patients atteints de tumeurs carcinoïdes fonctionnelles, le traitement par AFINITOR en association à l'octréotide en suspension injectable à libération prolongée (SANDOSTATIN LAR) a été comparé à l'administration d'un placebo en association à l'octréotide à libération prolongée. Le paramètre d'efficacité principal de l'étude (SSP) n'a pas été atteint, et l'analyse intérimaire de la survie globale a fait ressortir un avantage numérique dans le groupe placebo-octréotide à libération prolongée. Par conséquent, l'emploi d'AFINITOR chez des patients atteints de tumeurs carcinoïdes fonctionnelles n'est pas recommandé en dehors du cadre d'une étude de recherche.

Système endocrinien/métabolisme

Hyperlipidémie : L'apparition d'une hypercholestérolémie et d'une hypertriglycéridémie a été observée chez des patients traités par AFINITOR (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il est recommandé de surveiller la lipidémie à jeun avant d'entreprendre le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ et de façon périodique par la suite. Au besoin, on envisagera une réduction de la dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement de même qu'une prise en charge médicale appropriée (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Tableau 15**).

Hyperglycémie : L'apparition d'une hyperglycémie a été observée chez des patients traités par AFINITOR. Il est recommandé de surveiller la glycémie à jeun avant d'entreprendre le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ et de façon périodique par la suite (voir la section **Surveillance et épreuves de laboratoire** ci-dessous). Une surveillance plus étroite est recommandée lorsqu'AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ est administré avec d'autres médicaments pouvant provoquer une hyperglycémie. L'équilibre glycémique doit être optimal au moment de commencer le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ. On a signalé l'apparition de nouveaux cas de diabète de type 2 durant le traitement par AFINITOR (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Appareil digestif

La stomatite, y compris l'ulcération buccale, est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par AFINITOR. Si l'on considère l'ensemble des essais cliniques, de 44 à 86 % des patients traités par AFINITOR ont présenté une stomatite (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). La stomatite se manifeste généralement dans les 8 semaines suivant le début du traitement.

En présence d'ulcères buccaux et de stomatite, un traitement topique est recommandé. Toutefois, l'utilisation de rince-bouche renfermant de l'alcool, du peroxyde d'hydrogène, de l'iode ou des dérivés du thym doit être évitée, car elle peut aggraver les lésions. Des antifongiques ne doivent être administrés que lorsqu'une infection fongique buccale a été diagnostiquée (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Tableau 15** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les résultats d'une étude comprenant un seul groupe indiquent qu'une solution orale sans alcool contenant un corticostéroïde, utilisée comme rince-bouche durant les 8 premières semaines du traitement par AFINITOR et l'exémestane, peut réduire l'incidence et la gravité de la stomatite chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein.

Appareil circulatoire

Des cas de diminution des concentrations d'hémoglobine, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont été rapportés chez des patients traités par AFINITOR (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). La surveillance de la numération globulaire est recommandée avant d'amorcer le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ et périodiquement par la suite.

Hémorragies

Des hémorragies de tous grades ont été signalées au cours des essais cliniques réalisés chez des patients atteints de cancer au stade avancé traités par AFINITOR. Durant l'essai sur le néphrocarcinome, des hémorragies gastro-intestinales, rétinienes, vaginales et alvéolaires pulmonaires, du méléna et de l'hématurie ont été signalés en tant qu'effets indésirables. Durant l'essai sur le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, un seul cas d'hémorragie tumorale a été signalé en tant qu'effet indésirable mortel. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des hémorragies gastro-intestinales, tumorales, pulmonaires et cérébrales ont été signalées en tant qu'effets indésirables. Certains cas se sont révélés mortels (hémorragie gastro-intestinale et cérébrale). Durant l'essai sur l'angiomyolipome rénal associé à la STB, des épistaxis, des hémorragies vaginales et des ménorragies de faible grade ont été signalées (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui prennent AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ en même temps qu'ils utilisent des substances actives dont on connaît les effets sur la fonction plaquettaire ou qui peuvent augmenter le risque d'hémorragie, et chez les patients qui ont des antécédents de troubles hémorragiques. Il faut être à l'affût des signes et des symptômes d'hémorragie tout au long de la période de traitement, surtout en présence d'une association de facteurs de risque d'hémorragie.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité causant des symptômes tels que, entre autres, l'anaphylaxie, la dyspnée, les bouffées vasomotrices, la douleur thoracique ou l'œdème angioneurotique (p. ex., enflure des voies aériennes ou de la langue, avec difficulté respiratoire ou non) ont été observées au cours du traitement par l'évérolimus (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA peut accroître le risque d'œdème angioneurotique (p. ex., enflure des voies aériennes ou de la langue, avec difficulté respiratoire ou non).

Infections : L'évérolimus possède des propriétés immunosuppressives pouvant prédisposer les patients aux infections bactériennes, fongiques, virales ou protozoaires, incluant des infections causées par des agents pathogènes opportunistes (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Des infections généralisées et localisées, y compris la pneumonie, d'autres infections bactériennes et des infections fongiques envahissantes, telles que l'aspergillose, la candidose ou la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP), de même que des infections virales incluant la réactivation du virus de l'hépatite B, ont été signalées chez des patients traités par AFINITOR. Certaines de ces infections étaient d'intensité grave (elles ont provoqué, entre autres, une septicémie [y compris un choc septique] ou une insuffisance respiratoire ou hépatique) et se sont parfois révélées mortelles chez les adultes et les enfants (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection entraîné par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ. Toute infection préexistante doit être traitée et pleinement résolue avant l'administration d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ. Il faut être attentif aux signes et aux symptômes d'infection; si un diagnostic d'infection est posé, il faut administrer sans tarder un traitement adéquat et envisager d'interrompre ou de cesser le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ.

Si un diagnostic d'infection fongique envahissante généralisée est posé, il faut mettre fin au traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ et administrer un traitement antifongique adéquat (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Des cas de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP), dont certains ont connu une issue mortelle, ont été rapportés chez des patients traités par l'évérolimus. L'apparition de la PJP pourrait être associée à l'usage concomitant de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs. On envisagera donc d'administrer un traitement prophylactique contre la PJP lorsque le patient doit recevoir l'un ou l'autre de ces médicaments en concomitance avec l'évérolimus.

Vaccins : Le recours à un vaccin vivant et le contact étroit avec une personne en ayant reçu un doivent être évités durant le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Chez les enfants qui ont un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB et ne nécessitent pas un traitement immédiat, il faudra administrer tous les vaccins à virus vivant recommandés chez l'enfant avant d'entreprendre le traitement, selon les lignes directrices locales (p. ex., la dernière édition du Guide canadien d'immunisation).

Appareil locomoteur et tissu conjonctif

Rhabdomyolyse : Des cas non confirmés de rhabdomyolyse se manifestant par une myalgie ainsi qu'une douleur et une faiblesse musculaires accompagnés de taux significativement élevés de créatine kinase ont été rapportés chez des patients traités par AFINITOR. Durant le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ, on doit surveiller les patients afin de repérer l'apparition d'une rhabdomyolyse, surtout s'ils prennent une statine en concomitance. On doit aviser les patients traités par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ de signaler promptement les symptômes tels que la douleur musculaire, la faiblesse ou la coloration foncée de l'urine. Chez les patients qui reçoivent un diagnostic de rhabdomyolyse, un traitement doit être amorcé sans tarder et il faut envisager d'interrompre ou de cesser le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament**).

Lors d'un essai clinique mené chez 118 patients atteints d'angiomyolipome rénal associé à la STB, un patient traité par AFINITOR a signalé un effet indésirable de rhabdomyolyse (< 1 %).

Considérations périopératoires

L'altération de la cicatrisation est un effet commun à tous les produits de la classe des dérivés de la rapamycine, y compris l'évérolimus. La prudence s'impose lorsqu'on utilise AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ durant la période péri-chirurgicale.

Fonction rénale

On a relevé des augmentations, habituellement légères, de la créatininémie et de la protéinurie chez des patients traités par AFINITOR (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). L'évaluation de la fonction rénale, comprenant le dosage de l'azote uréique sanguin, des protéines urinaires ou de la créatinine sérique, est recommandée avant de commencer le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ et périodiquement par la suite. On exercera une surveillance particulièrement étroite chez les patients qui présentent d'autres facteurs de risque pouvant altérer davantage la fonction rénale (voir la section **Surveillance et épreuves de laboratoire** ci-dessous).

Des cas d'insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë), dont certains se sont avérés mortels, ont été observés chez des patients traités par AFINITOR (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Appareil respiratoire

Pneumonite non infectieuse : La pneumonite non infectieuse est un effet commun à tous les produits de la classe des dérivés de la rapamycine, y compris AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ. Jusqu'à 19 % des patients traités par AFINITOR ont présenté une pneumonite non infectieuse (pneumopathie interstitielle dans certains cas) (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Certaines se sont révélées graves et, en de rares cas, mortelles.

Un diagnostic de pneumonite non infectieuse doit être envisagé en présence de signes et de symptômes respiratoires non spécifiques, notamment d'hypoxie, d'épanchement pleural, de toux et de dyspnée dont les causes infectieuses, néoplasiques et non médicinales ont été exclues par des examens appropriés. La présence d'infections opportunistes comme la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP) doit être écartée au moment d'établir le diagnostic différentiel de pneumonite non infectieuse (voir la section **Système immunitaire, Infections**). Il faut demander aux patients de signaler sans tarder l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires ou toute aggravation de ceux-ci.

Chez les patients qui montrent des signes de pneumonite non infectieuse révélés par radiographie et qui présentent peu ou pas de symptômes, le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ peut être poursuivi sans modification de la dose.

En cas de symptômes modérés (grade 2), il faut examiner la possibilité d'interrompre le traitement jusqu'à ce qu'une amélioration soit notée. L'administration de corticostéroïdes pourrait être indiquée. AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ pourra être repris à une dose quotidienne environ 50 % plus faible que la dose antérieure (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Tableau 15**).

Dans les cas de pneumonite non infectieuse de grade 3, la prise d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ doit être arrêtée jusqu'à la régression des symptômes au grade 1 ou moins. AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ pourra être repris à une dose quotidienne environ 50 % plus faible que la dose antérieure, selon les circonstances cliniques propres à chaque patient. En cas de toxicité récurrente de grade 3, on envisagera l'abandon du traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ. Chez les patients atteints d'une pneumonite non infectieuse de grade 4, le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ doit être arrêté, et une corticothérapie peut être indiquée jusqu'à la disparition des symptômes cliniques. On envisagera d'administrer un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP) chez les patients qui doivent prendre des corticostéroïdes pour traiter une pneumonite non infectieuse. On a également signalé des cas de pneumonite survenant à une dose réduite (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Tableau 15**).

Lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique

L'innocuité et l'efficacité d'AFINITOR dans le traitement des patients atteints d'angiomyolipome rénal associé à une LAM sporadique n'ont pas été établies.

Fonction vasculaire

Des cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire ont été rapportés lors de l'utilisation d'AFINITOR au cours d'essais cliniques (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'emploi d'AFINITOR chez la femme enceinte peut être nocif pour le fœtus. Les femmes doivent être informées des risques pour le fœtus. Des études menées chez des animaux ont démontré des pertes post-implantation chez les rates et les lapines de même que des effets toxiques sur le fœtus à des expositions se situant en deçà du seuil clinique (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent : On ignore si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel. Cependant, des études sur l'animal ont montré que l'évérolimus ou ses métabolites passaient facilement dans le lait de rates. Par conséquent, les femmes qui prennent AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ ne doivent pas allaiter durant le traitement ni durant les 2 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose.

Femmes aptes à procréer : Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer, y compris les jeunes filles prépubères, d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ et au cours des 8 semaines suivant l'arrêt de celui-ci.

En cas d'aménorrhée chez une femme apte à procréer qui reçoit AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ, l'utilisation d'une méthode de contraception très efficace doit être maintenue.

Durant l'essai sur l'angiomyolipome rénal associé à la STB, une aménorrhée secondaire a été signalée chez 15 % des femmes traitées par l'évérolimus et chez 4 % de celles qui recevaient le placebo. Durant l'essai sur l'ASCG associé à la STB, une aménorrhée a été signalée chez 17 % des femmes traitées par l'évérolimus et aucune de celles qui recevaient le placebo. On ne connaît pas le mécanisme à l'origine de cette manifestation. On recommande d'orienter promptement vers un endocrinologue les patientes qui présentent des irrégularités menstruelles (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fertilité : La prise d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ peut altérer la fertilité chez l'homme et la femme. On a observé des cas d'aménorrhée secondaire et de déséquilibre connexe du rapport hormone lutéinisante (LH)/hormone folliculo-stimulante (FSH) chez les femmes traitées par AFINITOR. Chez les hommes, on a noté une hausse des taux sanguins de FSH et de LH, une baisse des taux sanguins de testostérone et des cas d'azoospermie. Par ailleurs, des études menées chez l'animal ont fait état d'une réduction de la fertilité masculine (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au cours de l'étude avec répartition aléatoire portant sur le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, l'incidence de la mortalité toutes causes confondues survenant au cours des 28 jours suivant l'administration de la dernière dose d'AFINITOR a été de 3,7 % dans l'ensemble : 6,3 % chez les patientes de ≥ 65 ans comparativement à 2,1 % chez les patientes de < 65 ans. Des effets indésirables menant à l'abandon définitif du traitement sont survenus chez 33 % des patientes de ≥ 65 ans comparativement à 17 % des patientes de < 65 ans. Une surveillance étroite des effets indésirables et un réglage posologique approprié sont recommandés (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Les résultats rapportés d'autres essais cliniques ne font ressortir aucune différence sur le plan de la réponse entre les patients jeunes et les patients âgés (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans) : L'emploi d'AFINITOR et d'AFINITOR DISPERZ est déconseillé chez les enfants cancéreux.

AFINITOR et AFINITOR DISPERZ n'ont pas été étudiés chez les patients de moins de 1 an atteints d'un ASCG; leur utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients. On dispose de données limitées sur l'efficacité et l'innocuité du traitement par AFINITOR chez les patients âgés de 1 à 3 ans atteints d'un ASCG.

AFINITOR DISPERZ n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans présentant des crises épileptiques associées à la STB et son utilisation est déconseillée chez les patients de ce groupe d'âge.

On ignore quelle pourrait être la durée optimale du traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ chez les patients atteints d'un ASCG; on a toutefois déjà observé une reprise de la croissance tumorale après l'interruption du traitement (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Surveillance du volume de l'ASCG chez les patients traités par AFINITOR et AFINITOR DISPERZ** et **ESSAIS CLINIQUES, ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville**).

Selon des données non cliniques, la prise d'évérolimus pourrait entraîner un retard dans l'atteinte de certains repères d'évaluation du développement de même que dans le développement de l'appareil reproducteur. Au cours d'une étude sur la toxicité menée chez le raton, un retard lié à la dose dans l'atteinte de certains repères d'évaluation du développement, notamment un retard dans l'ouverture des yeux, un retard dans le développement de l'appareil reproducteur, tant chez le mâle que chez la femelle, de même qu'une augmentation de la latence durant les phases d'apprentissage et de mémoire ont été observés lors de l'administration de doses d'à peine 0,15 mg/kg/jour (voir la section **TOXICOLOGIE**). Bien qu'on ne puisse tirer de conclusions définitives à cet effet – vu l'absence d'agent de comparaison durant les périodes de suivi de deux études de phase III et d'une étude de phase II – AFINITOR n'a pas semblé nuire à la croissance ni au développement pubertaire des 409 enfants traités dans le cadre d'essais cliniques représentant une exposition estimative de 944,20 années-patients de traitement.

On ignore l'effet qu'AFINITOR exerce sur le développement neurologique, mais ce médicament n'a pas eu d'incidence défavorable sur ce plan chez l'enfant. Il faut vérifier le poids corporel, la croissance longitudinale et le développement pubertaire à intervalles réguliers (tous les 12 mois), et surveiller le développement neurologique d'après les lignes directrices relatives à la STB chez l'enfant. Le traitement doit être adapté aux besoins du patient et à la situation clinique.

L'emploi d'AFINITOR et d'AFINITOR DISPERZ est déconseillé chez les enfants atteints d'angiomyolipome rénal associé à la STB en l'absence de traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ d'un ASCG.

Dans l'ensemble, le type, la fréquence et la gravité des effets indésirables étaient comparables dans tous les groupes d'âge, sauf pour ce qui est des infections, qui étaient plus fréquentes et plus graves chez les patients de moins de 6 ans. Au total, 46 patients sur 137 (34 %) de moins de 6 ans ont présenté des infections de grade 3 ou 4, comparativement à 49 patients sur 272 (18 %) de 6 à moins de 18 ans et à 24 patients sur 203 (12 %) âgés de 18 ans et plus. Au cours de l'essai clinique mené auprès de patients présentant des crises épileptiques associées à la STB, deux décès causés par une infection ont été rapportés dans le groupe des 409 patients de moins de 18 ans ayant reçu de l'évérolimus.

Insuffisance hépatique : L'exposition à l'évérolimus est accrue en cas d'insuffisance hépatique. L'emploi d'AFINITOR est recommandé, à une dose réduite, chez les patients atteints de cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, de TNE au stade avancé, de néphrocarcinome métastatique ou d'angiomyolipome rénal associé à la STB qui ont une insuffisance hépatique grave seulement si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh), il est recommandé d'administrer AFINITOR à une dose réduite (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, TNE au stade avancé, néphrocarcinome métastatique, et angiomyolipome rénal associé à la STB et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

On ne dispose d'aucune donnée chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique. Comme la clairance de l'évérolimus pourrait être plus importante chez les jeunes patients que chez les adultes après normalisation en fonction de la surface corporelle, on ne peut se fier aux données existantes sur les insuffisants hépatiques adultes pour prévoir les doses qui conviendraient aux enfants (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants**). L'emploi d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ est déconseillé chez les patients de moins de 18 ans atteints d'un ASCG qui ont une insuffisance hépatique (classe A, B ou C de Child-Pugh). L'emploi d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ est déconseillé chez les patients de 18 ans et plus atteints d'un ASCG et d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). On recommande d'administrer AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ à une dose réduite chez les patients de 18 ans et plus atteints d'un ASCG qui présentent une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). L'emploi d'AFINITOR DISPERZ n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans qui présentent des crises épileptiques associées à la STB et une insuffisance hépatique concomitante (classe A, B ou C de Child-Pugh). L'emploi d'AFINITOR DISPERZ n'est pas recommandé chez les patients de 18 ans et plus qui présentent des crises épileptiques associées à la STB et une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). On recommande de réduire la dose d'AFINITOR DISPERZ chez les patients de 18 ans et plus qui présentent des crises épileptiques associées à la STB et une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Une évaluation de la formule et de la chimie sanguines (notamment le dosage du glucose, des lipides, de la créatinine, de l'azote uréique, des électrolytes, du magnésium, du calcium et du phosphate, de même que les épreuves fonctionnelles hépatiques), et des protéines urinaires doit être effectuée au début du traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ et périodiquement par la suite.

Il faut vérifier le poids corporel, la croissance longitudinale et le développement pubertaire à intervalles réguliers (tous les 12 mois), et surveiller le développement neurologique d'après les lignes directrices relatives à la STB chez l'enfant (voir la section **Populations particulières, Enfants**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés lors du traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif

Aperçu des effets indésirables

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à AFINITOR (10 mg/jour) administré en association avec l'exémestane (25 mg/jour) (n = 482) et à un placebo administré en association avec de l'exémestane (25 mg/jour) (n = 238) au cours d'une étude comparative avec placebo de phase III à répartition aléatoire (BOLERO-2) sur le traitement chez des femmes ménopausées du cancer du sein avec récepteurs œstrogéniques positifs, avec gène HER2-neu non amplifié localement avancé¹ ou du cancer du sein métastatique. L'âge médian des patientes était de 61 ans (de 28 à 93 ans), et 75 % d'entre elles étaient de race blanche. Les résultats sur l'innocuité s'appuient sur un suivi médian d'environ 13 mois. À la date butoir de la collecte des données de l'analyse mise à jour, la durée médiane du traitement par AFINITOR était de 23,9 semaines (plage de 1 à 100 semaines) à une dose d'intensité médiane de 8,7 mg/jour; la durée médiane du traitement par placebo était de 13,4 semaines (plage de 1 à 79 semaines).

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment au cours du traitement ($\geq 30\%$), sans égard à la causalité, ont été les suivants : stomatite, infections, éruption cutanée, fatigue, diarrhée et diminution de l'appétit. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été plus fréquents chez les patientes traitées par AFINITOR et l'exémestane que chez les patientes traitées par le placebo et l'exémestane [grade 3 (40,9 % vs 22,3 %, respectivement) et grade 4 (8,7 % vs 5,0 %, respectivement)]. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($\geq 3\%$) ont été la stomatite, les infections, la fatigue, la dyspnée et la pneumonite. Les infections de grade 3 ou 4 ont été, spécifiquement, la pneumonie (1,2 %), la septicémie (0,3 %), la gastro-entérite (0,6 %) et la pneumonie atypique primitive (0,4 %). Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire les plus fréquentes ($\geq 50\%$) ont été les suivantes : hypercholestérolémie, hyperglycémie, hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), anémie, leucopénie, thrombocytopenie, lymphopénie, hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et hypertriglycéridémie. Les

¹ N = 2 patientes (0,4 %) dans le groupe AFINITOR + exémestane seulement

anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 les plus fréquentes ($\geq 3\%$) ont été les suivantes : lymphopénie, anémie, hyperglycémie, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, baisse du taux de potassium, hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et thrombocytopénie. Des effets indésirables mortels sont survenus chez 7 des 482 patientes (1,5 %) ayant reçu l'association AFINITOR-exémestane, chacun des effets suivants ayant provoqué un décès : pneumonie, septicémie, septicémie à staphylocoques, hémorragie tumorale, accident vasculaire cérébral ischémique, suicide réussi et insuffisance rénale. Un décès (0,4 %) attribuable à une pneumonie est survenu dans le groupe placebo-exémestane réunissant 238 patientes.

La fréquence d'effets indésirables survenus au cours du traitement ayant entraîné l'abandon définitif du traitement à l'étude a été de 24 % et de 5 % dans les groupes AFINITOR-exémestane et placebo-exémestane, respectivement. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné l'abandon du traitement dans le groupe AFINITOR-exémestane ont été les suivants : pneumonite (4,4 % des patientes), stomatite (2,5 %), dyspnée (1,9 %), fatigue (1,9 %), diminution de l'appétit (1,7 %), anémie (1,7 %) et éruption cutanée (1,5 %). La fréquence des réglages posologiques a été de 64 % chez les patientes recevant AFINITOR dans le cadre du traitement associant AFINITOR et l'exémestane, et de 21 % chez les patientes recevant le placebo dans le cadre du traitement associant le placebo et l'exémestane. Les effets indésirables nécessitant des adaptations posologiques (interruptions ou réductions de la dose) ont été plus fréquents chez les patientes traitées par l'association AFINITOR-exémestane que chez celles ayant reçu le traitement associant le placebo et l'exémestane (60 % vs 12 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent nécessité une interruption ou une réduction de la dose dans le groupe AFINITOR-exémestane ont été la stomatite (23,7 % des patientes), la pneumonite (7,3 %) et la thrombocytopénie (5,2 %).

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Le Tableau 1 ci-dessous compare la fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez 10 % ou plus des patientes ayant reçu AFINITOR à 10 mg par jour par rapport au placebo.

Dans ce tableau, les effets indésirables apparus au cours du traitement sont catégorisés d'après MedDRA, par système, appareil ou organe touché. Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés en fonction de leur fréquence, les plus courants apparaissant en premier.

Tableau 1 Effets indésirables (sans égard à la causalité) survenus chez au moins 10 % des patientes et plus souvent chez celles du groupe traité par AFINITOR que chez celles du groupe placebo (cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif)

	AFINITOR + exemestane N = 482			Placebo + exemestane N = 238		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Tous effets indésirables confondus	100	41	9	90	22	5
Appareil digestif						
Stomatite ^a	67	8	0	11	0,8	0
Diarrhée	33	2	0,2	18	0,8	0
Nausées	29	0,2	0,2	28	1	0
Vomissements	17	0,8	0,2	12	0,8	0
Constipation	14	0,4	0	13	0,4	0
Sécheresse de la bouche	11	0	0	7	0	0
Organisme entier et point d'administration						
Fatigue	36	4	0,4	27	1	0
Œdème périphérique	19	1	0	6	0,4	0
Pyrexie	15	0,2	0	7	0,4	0
Asthénie	13	2	0,2	4	0	0
Infections et infestations						
Infections ^b	50	4	1	25	2	0
Épreuves						
Diminution du poids	25	1	0	6	0	0
Métabolisme et nutrition						
Diminution de l'appétit	30	1	0	12	0,4	0
Hyperglycémie	14	5	0,4	2	0,4	0
Appareil locomoteur et tissu conjonctif						
Arthralgie	20	0,8	0	17	0	0
Dorsalgie	14	0,2	0	10	0,8	0
Douleur aux extrémités	9	0,4	0	11	2	0
Système nerveux						
Dysgueusie	22	0,2	0	6	0	0
Céphalées	21	0,4	0	14	0	0
Psychiatrie						
Insomnie	13	0,2	0	8	0	0
Poumons, thorax et médiastin						

	AFINITOR + exémestane N = 482			Placebo + exémestane N = 238		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Toux	24	0,6	0	12	0	0
Dyspnée	21	4	0,2	11	0,8	0,4
Épistaxis	17	0	0	1	0	0
Pneumonite ^c	19	4	0,2	0,4	0	0
Peau et tissu sous-cutané						
Éruption cutanée	39	1	0	6	0	0
Prurit	13	0,2	0	5	0	0
Alopécie	10	0	0	5	0	0
Fonction vasculaire						
Bouffées vasomotrices	6	0	0	14	0	0

Selon la version 3.0 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

^a Comprend la stomatite, l'ulcération buccale, la stomatite aphteuse, la glossodynie, la douleur gingivale, la glossite et l'ulcération des lèvres.

^b Comprend tous les termes privilégiés dans la catégorie Infections et infestations, les plus courants étant la rhinopharyngite (10 %), l'infection des voies urinaires (10 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (5 %), la pneumonie (4 %), la bronchite (4 %), la cystite (3 %) et la sinusite (3 %); comprend aussi la candidose (< 1 %), la septicémie (< 1 %) et l'hépatite C (< 1 %).

^c Comprend la pneumonite, la pneumopathie interstitielle, l'infiltration pulmonaire et la fibrose pulmonaire.

Autres effets indésirables apparus au cours du traitement et survenus plus souvent avec AFINITOR qu'avec le placebo, mais à une fréquence inférieure à 10 % et jugés significatifs sur le plan clinique :

Fonction cardiaque : tachycardie (3 %)

Oreille et labyrinthe : surdité (0,8 %)

Appareil digestif : douleur abdominale (5 %), dysphagie (2 %), gingivite (2 %)

Métabolisme et nutrition : diabète (1 %), déshydratation (3 %)

Système nerveux : agueusie (1 %)

Fonction rénale et urinaire : insuffisance rénale (1 %), insuffisance rénale aiguë (0,8 %), dysfonctionnement rénal (1 %)

Poumons, thorax et médiastin :  panchement pleural (4 %), embolie pulmonaire (2 %), hémoptysie (1 %)

Peau et tissu sous-cutané : trouble unguéal (8 %), érythème (4 %), acné (3 %), syndrome main-pied (signalé sous le terme *érythrodysesthésie palmoplantaire*) (0,6 %), œdème angioneurotique (0,2 %)

Fonction vasculaire : hypertension (8 %), lymphœdème (6 %), hémorragie musculaire (0,8 %), hémorragie rectale (0,8 %), hémorragie hémorroïdale (0,6 %), hématome intra-abdominal (0,6 %), thrombose veineuse profonde (1 %)

Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques

Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique sont présentées au Tableau 2.

Tableau 2 **Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique signalées chez ≥ 10 % des patientes et plus fréquemment dans le groupe AFINITOR que dans le groupe placebo (cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif)**

Résultats d'épreuves de laboratoire	AFINITOR + exemestane N = 482			Placebo + exemestane N = 238		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Anomalies hématologiques^a						
Baisse de l'hémoglobémie	68	6	0,6	40	0,8	0,4
Baisse du nombre de globules blancs	58	1	0	28	0	0,8
Baisse du taux de plaquettes	54	3	0,2	5	0	0,4
Baisse du taux de lymphocytes	54	11	0,6	37	5	0,8
Baisse du taux de neutrophiles	31	2	0	11	0,8	0,8
Anomalies biochimiques						
Élévation de la glycémie	69	9	0,4	44	0,8	0,4
Hausse du taux de cholestérol	70	0,6	0,2	38	0,8	0,8
Hausse du taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT)	69	4	0,2	45	3	0,4
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	59	10	3	54	13	3
Hausse du taux d'alanine-aminotransférase (ALAT)	51	4	0,2	29	5	0
Élévation des triglycérides	50	0,8	0	26	0	0
Baisse du taux d'albumine	33	0,8	0	16	0,8	0
Baisse du taux de potassium	29	4	0,2	7	1	0
Hausse de la créatininémie	24	2	0,2	13	0	0

Selon la version 3.0 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

^a Reflète les rapports d'effets indésirables correspondants d'anémie, de leucopénie, de lymphopénie, de neutropénie et de thrombocytopénie (collectivement désignés par le terme « pancytopénie »), qui se sont manifestés à une fréquence moins élevée.

Effets indésirables observés lors du traitement de tumeurs neuroendocrines pancréatiques au stade avancé

Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre d'un essai contrôlé avec répartition aléatoire portant sur l'administration d'AFINITOR (n = 204) comparativement à un placebo (n = 203) chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) au stade avancé, l'âge médian des patients était

de 58 ans (extrêmes de 23 et 87 ans); 79 % d'entre eux étaient de race blanche et 55 %, de sexe masculin. La durée médiane du traitement à l'insu a été de 37 semaines (extrêmes de 1 et 130) chez les patients traités par AFINITOR et de 16 semaines (extrêmes de 0 et 146) chez ceux qui ont reçu le placebo. Les patients du groupe placebo pouvaient passer au traitement ouvert par AFINITOR en cas de progression de la maladie.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 30\%$) ont été les suivants : stomatite, éruption cutanée, diarrhée, fatigue, œdème, douleur abdominale, nausées, fièvre et céphalées. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été la stomatite et la diarrhée. Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire les plus fréquents ($\geq 50\%$) ont été les suivantes : baisse de l'hémoglobémie, hyperglycémie, hausse du taux de phosphatases alcalines, hypercholestérolémie, baisse du taux de bicarbonate et hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT). Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 les plus fréquentes ($\geq 3\%$) ont été les suivantes : hyperglycémie, lymphopénie, baisse de l'hémoglobémie, hypophosphatémie, hausse du taux de phosphatases alcalines, neutropénie, hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), baisse du taux de potassium et thrombocytopénie.

On a observé des décès survenus durant le traitement attribuables à des infections (1 %), une insuffisance rénale (0,5 %), un arrêt cardiaque (0,5 %), un décès (0,5 %), une insuffisance hépatique (0,5 %) et une détresse respiratoire aiguë (0,5 %) dans le groupe AFINITOR, mais pas dans le groupe placebo. On a signalé 1 décès survenu durant le traitement attribuable à une embolie pulmonaire (0,5 %) dans le groupe placebo. La fréquence d'effets indésirables survenus au cours du traitement (sans égard à la causalité) ayant entraîné l'abandon définitif du traitement à l'étude a été de 20,1 % et de 5,9 % dans les groupes AFINITOR et placebo, respectivement.

Les effets indésirables (sans égard à la causalité) ayant le plus fréquemment entraîné l'abandon du traitement ont été les suivants : pneumonite, infections et pyrexie. Les infections, la stomatite, la pneumonite, la thrombocytopénie et la pyrexie ont été le plus souvent à l'origine d'un report de traitement ou d'une diminution de la dose. Les interventions médicales ayant été le plus souvent requises au cours du traitement par AFINITOR avaient pour but de traiter les effets indésirables suivants : infections, stomatite, éruption cutanée, diarrhée et œdème périphérique.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Le Tableau 3 ci-dessous compare la fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez 10 % ou plus des patients ayant reçu AFINITOR à 10 mg par jour par rapport au placebo. Dans chaque classe d'organe du système MedDRA, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 3 Effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients et plus souvent chez ceux du groupe traité par AFINITOR que chez ceux du groupe placebo (TNEP)

	AFINITOR	Placebo
	N = 204	N = 203

	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Tous effets indésirables confondus	100	49	13	98	32	8
Appareil digestif						
Stomatite ^a	70	7	0	20	0	0
Diarrhée ^b	50	5	0,5	25	3	0
Douleur abdominale	36	4	0	32	6	1
Nausées	32	2	0	33	2	0
Vomissements	29	1	0	21	2	0
Constipation	14	0	0	13	0,5	0
Sécheresse de la bouche	11	0	0	4	0	0
Organisme entier et point d'administration						
Fatigue/malaise	45	3	0,5	27	2	0,5
Œdème (général et périphérique)	39	1	0,5	12	1	0
Fièvre	31	0,5	0,5	13	0,5	0
Asthénie	19	3	0	20	3	0
Infections et infestations						
Rhinopharyngite/rhinite/IVRS	25	0	0	13	0	0
Infection des voies urinaires	16	0	0	6	0,5	0
Épreuves						
Diminution du poids	28	0,5	0	11	0	0
Métabolisme et nutrition						
Diminution de l'appétit	30	1	0	18	1	0
Diabète	10	2	0	0,5	0	0
Appareil locomoteur et tissu conjonctif						
Arthralgie	15	1	0,5	7	0,5	0
Dorsalgie	15	1	0	11	1	0
Douleur aux extrémités	14	0,5	0	6	1	0
Spasmes musculaires	10	0	0	4	0	0
Système nerveux						
Céphalées/migraine	30	0,5	0	15	1	0
Dysgueusie	19	0	0	5	0	0
Étourdissements	12	0,5	0	7	0	0
Psychiatrie						
Insomnie	14	0	0	8	0	0
Poumons, thorax et médiastin						
Toux/toux productive	25	0,5	0	13	0	0
Épistaxis	22	0	0	1	0	0
Dyspnée/dyspnée d'effort	20	2	0,5	7	0,5	0

	AFINITOR N = 204			Placebo N = 203		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Pneumonite ^c	17	3	0,5	0	0	0
Douleur pharyngolaryngée	11	0	0	6	0	0
Peau et tissu sous-cutané						
Éruption cutanée	59	0,5	0	19	0	0
Trouble unguéal	22	0,5	0	2	0	0
Prurit/prurit généralisé	21	0	0	13	0	0
Sécheresse de la peau/ xérodermie	13	0	0	6	0	0
Fonction vasculaire						
Hypertension	13	1	0	6	1	0
Durée médiane du traitement (semaines)		37			16	

Selon la version 3.0 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

^a Comprend stomatite (y compris la stomatite aphteuse), douleur, enflure ou ulcération gingivale, glossite, glossodynie, ulcération des lèvres, de la bouche ou de la langue, et inflammation des muqueuses.

^b Comprend la diarrhée, l'entérite, l'entérocolite, la colite, la défécation impérieuse et la stéatorrhée.

^c Comprend la pneumonite, la pneumopathie interstitielle, la fibrose pulmonaire et la pneumopathie restrictive.

Autres effets indésirables apparus au cours du traitement et survenus plus souvent avec AFINITOR qu'avec le placebo, mais à une fréquence inférieure à 10 % et jugés significatifs sur le plan clinique :

Poumons, thorax et médiastin : épanchement pleural (7 %), embolie pulmonaire (2 %), œdème pulmonaire (1 %)

Organisme entier et point d'administration : frissons (6 %), douleur thoracique (3 %), œdème généralisé (2 %)

Psychiatrie : dépression (6 %)

Peau et tissu sous-cutané : acné (6 %), érythème (5 %), syndrome main-pied (signalé sous le terme *érythrodysesthésie palmoplantaire*) (3 %), œdème angioneurotique (0,5 %)

Appareil digestif : dysphagie (3 %), douleur buccale (3 %), obstruction de l'intestin grêle (0,5 %)

Fonction cardiaque : angine de poitrine (2 %), insuffisance cardiaque (1 %)

Fonction rénale et urinaire : protéinurie (4 %), insuffisance rénale (2 %)

Sang : érythroblastopénie chronique acquise (0,5 %)

Métabolisme et nutrition : déshydratation (6 %)

Système reproducteur et seins : irrégularité menstruelle (3 %)

Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques

Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique sont présentées au Tableau 4.

Tableau 4 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique signalées chez ≥ 10 % des patients et plus fréquemment dans le groupe AFINITOR que dans le groupe placebo (TNEP)

Résultats d'épreuves de laboratoire	AFINITOR N = 204		Placebo N = 203	
	Tous grades confondus	Grades 3- 4	Tous grades confondus	Grades 3-4
	%	%	%	%
Anomalies hématologiques				
Baisse de l'hémoglobémie	86	15	63	1
Baisse du taux de lymphocytes	45	16	22	4
Baisse du taux de plaquettes	45	3	11	0
Baisse du nombre de globules blancs	43	2	13	0
Baisse du taux de neutrophiles	30	4	17	2
Anomalies biochimiques				
Hausse du taux de phosphatases alcalines	74	8	66	8
Élévation de la glycémie (à jeun)	75	17	53	6
Hausse du taux de cholestérol	66	0,5	22	0
Baisse du taux de bicarbonate	56	0	40	0
Hausse du taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT)	56	4	41	4
Hausse du taux d'alanine-aminotransférase (ALAT)	48	2	35	2
Baisse de la phosphatémie	40	10	14	3
Élévation des triglycérides	39	0	10	0
Baisse du taux de calcium	37	0,5	12	0
Baisse du taux de potassium	23	4	5	0
Hausse de la créatininémie	19	2	14	0
Baisse du taux de sodium	16	1	16	1
Baisse du taux d'albumine	13	1	8	0
Hausse de la bilirubinémie	10	1	14	2
Hausse du taux de potassium	7	0	10	0,5

Effets indésirables observés lors du traitement de tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles (TNE) du tube digestif ou du poumon au stade avancé

Aperçu des effets indésirables

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à AFINITOR (n = 205) et à un placebo (n = 97) au cours d'une étude comparative de phase III avec répartition aléatoire (RADIANT-4) menée chez des patients atteints de TNE non fonctionnelles du tube digestif ou du poumon au stade avancé. La durée médiane du traitement à l'insu a été de 40 semaines chez les patients traités par AFINITOR et de 20 semaines chez ceux qui ont reçu le placebo.

Des effets indésirables graves ont été signalés plus souvent chez les patients du groupe AFINITOR (42,1 %) que chez ceux du groupe placebo (19,4 %). La fréquence d'effets indésirables graves particuliers a été faible dans les deux groupes de traitement. Les effets indésirables graves le plus souvent signalés dans le groupe AFINITOR, indépendamment du lien avec le médicament à l'étude, ont été la douleur abdominale (5,4 %), la pyrexie (4,5 %), la diarrhée (4,0 %), l'anémie (3,0 %), la pneumonie (3,0 %), l'obstruction de l'intestin grêle (3,0 %), l'asthénie (2,5 %), la fatigue (2,5 %), les vomissements (2,5 %) et la pneumonite (2,0 %).

Durant le traitement à double insu, le décès de 3 patients (1,5 %) du groupe AFINITOR et de 2 patients (2,0 %) du groupe placebo a été principalement attribué à un effet indésirable. Dans le groupe AFINITOR, les effets indésirables mortels ont été une insuffisance cardiaque (n = 1), une insuffisance respiratoire (n = 1) et un choc septique (n = 1). Dans le groupe placebo, les effets indésirables ayant causé le décès des patients ont été une infection pulmonaire (n = 1) et une dyspnée (n = 1).

La fréquence d'effets indésirables survenus au cours du traitement ayant entraîné l'abandon définitif du traitement à l'étude a été de 29 % et de 7 % dans les groupes AFINITOR et placebo, respectivement. Un report ou une diminution de la dose se sont révélés nécessaires chez 70 % des patients qui recevaient AFINITOR et chez 19 % de ceux qui recevaient le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %), sans égard à la causalité, ayant nécessité un ajustement de la dose ou une interruption du traitement ont été l'anémie, la stomatite, la diarrhée, la fatigue, l'œdème périphérique, la pyrexie et la pneumonite. Les effets indésirables les plus fréquents (sans égard à la causalité) ayant entraîné l'abandon du traitement ont été la stomatite (3,0 %), une hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase (1,5 %) et la diarrhée (1,5 %). Chacun des autres effets indésirables survenus a touché ≤ 1 % des patients.

Durant le traitement par AFINITOR, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %; sans égard à la causalité) ayant nécessité une intervention médicale ont été les suivants : anémie, stomatite, diarrhée, douleur abdominale, nausées, pyrexie, œdème périphérique, infection des voies urinaires, pneumonite, toux, éruption cutanée et hypertension.

Le Tableau 5 ci-dessous compare la fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez 10 % ou plus des patients ayant reçu AFINITOR à 10 mg par jour associé aux meilleurs soins d'appoint par rapport au placebo associé aux meilleurs soins d'appoint. Dans chaque classe d'organe du système MedDRA, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Tableau 5 Effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) non fonctionnelles du tube digestif ou du poumon au stade avancé, et plus souvent chez ceux du groupe traité par AFINITOR que chez ceux du groupe placebo

	AFINITOR N = 202			Placebo N = 98		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Tous effets indésirables confondus	99	57	12	89	21	7
Sang et lymph						
Anémie	22	5	1	12	3	0
Appareil digestif						
Stomatite ^a	63	9	0	22	0	0
Diarrhée	41	8	1	31	2	0
Nausées	26	3	1	17	1	0
Vomissements	15	4	0	12	2	0
Organisme entier et point d'administration						
Œdème périphérique	39	3	0	6	1	0
Fatigue	37	4	1	36	1	0
Asthénie	23	2	1	8	0	0
Pyrexie	23	1	1	8	0	0
Infections et infestations						
Infections ^b	58	8	3	29	1	1
Épreuves						
Diminution du poids	22	2	0	11	1	0
Métabolisme et nutrition						
Diminution de l'appétit	22	1	0	17	1	0

Hyperglycémie	12	5	0	3	0	0
Appareil locomoteur et tissu conjonctif						
Arthralgie	12	1	0	8	0	0
Système nerveux						
Dysgueusie	18	1	0	4	0	0
Psychiatrie						
Insomnie	10	0	0	7	1	0
Poumons, thorax et médiastin						
Toux	27	0	0	20	0	0
Dyspnée	20	3	0	11	1	1
Pneumonite ^c	16	2	0	2	0	0
Épistaxis	13	1	0	3	0	0
Peau et tissu sous-cutané						
Éruption cutanée	30	1	0	9	0	0
Prurit	17	1	0	9	0	0
Fonction vasculaire						
Hypertension	12	4	0	8	3	0
Selon la version 4.03 des critères CTCAE (<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>)						
^a Comprend la stomatite, l'ulcération de la bouche, la stomatite aphteuse, la douleur gingivale, la glossite, l'ulcération de la langue et l'inflammation des muqueuses.						
^b Comprend l'infection des voies urinaires, la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'infection des voies respiratoires inférieures (pneumonie, bronchite), l'abcès, la pyélonéphrite, le choc septique et la myocardite virale.						
^c Comprend la pneumonite et la pneumopathie interstitielle.						

Autres effets indésirables d'importance clinique apparus au cours du traitement, observés à une fréquence inférieure à 10 % dans le groupe AFINITOR, mais plus souvent que dans le groupe placebo :

Sang et lymph : thrombocytopénie (4 %), neutropénie (3 %)

Fonction cardiaque : insuffisance cardiaque (3 %), insuffisance cardiaque congestive (1 %), insuffisance cardiaque chronique (1 %), dysfonctionnement ventriculaire gauche (1 %)

Yeux : œdème des paupières (4 %)

Appareil digestif : obstruction de l'intestin grêle (3 %), occlusion intestinale (2 %), dysphagie (3 %)

Organisme entier et point d'administration : altération de la cicatrisation (1 %)

Épreuves : hausse du taux d'alanine aminotransférase (5 %), hausse du taux de cholestérol (5 %), hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase (5 %), hausse du taux d'aspartate aminotransférase (4 %), hausse de la créatininémie (4 %)

Métabolisme et nutrition : hypokaliémie (10 %), hypercholestérolémie (6 %), hypertriglycémie (5 %), hypophosphatémie (5 %), diabète (4 %), diabète de type 2 (1 %), hypocalcémie (4 %)

Appareil locomoteur et tissu conjonctif : douleur dans les extrémités (9 %), myalgie (6 %)

Système nerveux : léthargie (4 %), paresthésie (2 %)

Fonction rénale et urinaire : protéinurie (8 %), insuffisance rénale (1 %)

Poumons, thorax et médiastin : épanchement pleural (5 %)

Peau et tissu sous-cutané : dermatite acnéiforme (9 %), sécheresse de la peau (9 %), troubles des ongles (6 %), érythème (6 %), acné (5 %), syndrome main-pied (signalé sous le terme *érythrodysesthésie palmoplantaire*; 4 %)

Fonction vasculaire : thrombose veineuse profonde (1 %), phlébite (1 %)

Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques

Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique sont présentées au Tableau 6.

Tableau 6 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique signalées chez au moins 10 % des patients atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) non fonctionnelles du tube digestif ou du poumon au stade avancé, et plus souvent chez ceux du groupe traité par AFINITOR que chez ceux du groupe placebo

	AFINITOR N = 202			Placebo N = 98		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Anomalies hématologiques						
Baisse de l'hémoglobininémie	81	5	0	41	2	0
Baisse du taux de lymphocytes	66	15	2	32	2	0
Baisse du nombre de globules blancs	49	2	0	17	0	0
Baisse du taux de plaquettes	33	2	1	11	0	0
Baisse du taux de neutrophiles	32	2	0	15	3	0

Anomalies biochimiques

Hausse de la créatininémie	82	2	1	82	1	1
Hausse du taux de cholestérol	71	0	0	37	0	0
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)	57	1	1	34	2	0
Élévation de la glycémie (à jeun)	55	6	0	36	1	0
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	46	5	1	39	1	0
Baisse de la phosphatémie	43	4	0	15	2	0
Élévation des triglycérides	30	3	1	8	1	0
Baisse du taux de potassium	27	4	2	12	3	0
Baisse du taux d'albumine	18	0	0	8	0	0

Selon la version 4.03 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

Effets indésirables observés lors du traitement du néphrocarcinome métastatique

Aperçu des effets indésirables

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à AFINITOR (n = 274) et à un placebo (n = 137) au cours d'une étude de phase III à répartition aléatoire sur le traitement du néphrocarcinome métastatique. Au total, 165 patients ont été exposés à AFINITOR à raison de 10 mg/jour pendant au moins 4 mois. L'âge médian des patients était de 61 ans (de 27 à 85 ans), 90 % d'entre eux étaient de race blanche et 78 %, de sexe masculin. La durée médiane du traitement à l'étude à l'insu était de 141 jours (19 à 451) chez les patients traités par AFINITOR et de 60 jours (21 à 295) chez les patients sous placebo.

Les effets indésirables apparus le plus fréquemment au cours du traitement ($\geq 30\%$), sans égard à la causalité, ont été les suivants : stomatite, anémie, infections, asthénie, fatigue, toux et diarrhée. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($\geq 3\%$) ont été les suivants : anémie, infections, dyspnée, hyperglycémie, stomatite, fatigue, déshydratation, pneumonite, douleur abdominale, asthénie et hypercholestérolémie.

Les taux d'abandon définitif en raison d'effets indésirables survenus au cours du traitement étaient de 14 % et de 3 % dans les groupes AFINITOR et placebo, respectivement. La majorité des effets indésirables survenus au cours du traitement montraient une gravité de grade 1 ou 2.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables apparus au cours du traitement à une fréquence $\geq 10\%$ chez les patients traités par AFINITOR à raison de 10 mg/jour par rapport au placebo sont présentés au Tableau 7.

Dans ce tableau, les effets indésirables apparus au cours du traitement sont catégorisés d'après MedDRA, par système, appareil ou organe touché. Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés en fonction de leur fréquence, les plus courants apparaissant en premier.

Tableau 7 Effets indésirables, sans égard à la causalité, survenus chez $\geq 10\%$ des patients et plus souvent chez ceux du groupe traité par AFINITOR que chez ceux du groupe placebo (néphrocarcinome métastatique)

	AFINITOR à 10 mg/jour n = 274			Placebo n = 137		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Tous effets indésirables confondus	97	52	13	93	23	5
Appareil digestif						
Stomatite ^a	44	4	< 1	8	0	0
Diarrhée	30	1	0	7	0	0
Nausées	26	1	0	19	0	0
Vomissements	20	2	0	12	0	0
Sang et lymphes						
Anémie	38	9	< 1	15	4	< 1
Infections et infestations^b	37	7	3	18	1	0
Organisme entier et point d'administration						
Asthénie	33	3	< 1	23	4	0
Fatigue	31	5	0	27	3	< 1
Œdème périphérique	25	< 1	0	8	< 1	0
Pyrexie	20	< 1	0	9	0	0
Inflammation des muqueuses	19	1	0	1	0	0
Poumons, thorax et médiastin						
Toux	30	< 1	0	16	0	0
Dyspnée	24	6	1	15	3	0
Épistaxis	18	0	0	0	0	0
Pneumonite ^c	14	4	0	0	0	0
Peau et tissu sous-cutané						
Éruption cutanée	29	1	0	7	0	0
Prurit	14	< 1	0	7	0	0
Sécheresse de la peau	13	< 1	0	5	0	0
Métabolisme et nutrition						
Anorexie	25	1	0	14	< 1	0

	AFINITOR à 10 mg/jour n = 274			Placebo n = 137		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Hypercholestérolémie	20	3	0	2	0	0
Hypertriglycéridémie	15	1	0	2	0	0
Hyperglycémie	12	6	0	2	1	0
Système nerveux						
Céphalées	19	< 1	< 1	9	< 1	0
Dysgueusie	10	0	0	2	0	0
Appareil locomoteur et tissu conjonctif						
Douleur aux extrémités	10	1	0	7	0	0
Durée médiane du traitement (d)	141			60		

Selon la version 3.0 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

^a Stomatite (y compris la stomatite aphteuse) et ulcération buccale et linguale.

^b Comprend tous les termes privilégiés dans la catégorie Infections et infestations, les plus courants étant la rhinopharyngite (6 %), la pneumonie (6 %), l'infection des voies urinaires (5 %), la bronchite (4 %) et la sinusite (3 %); comprend aussi l'aspergillose (< 1 %), la candidose (< 1 %) et la septicémie (< 1 %).

^c Comprend la pneumonite, la pneumopathie interstitielle, l'infiltration pulmonaire, l'hémorragie alvéolaire pulmonaire, la toxicité pulmonaire et l'alvéolite.

Parmi d'autres effets indésirables apparus au cours du traitement et survenus plus souvent avec AFINITOR qu'avec le placebo, mais à une fréquence < 10 % et jugés significatifs sur le plan clinique, on compte :

Appareil digestif : douleur abdominale (9 %), sécheresse de la bouche (8 %), hémorroïdes (5 %), dyspepsie (4 %), dysphagie (4 %), hémorragie anale (< 1 %), hématochézie (< 1 %), méléna (< 1 %), hémorragie rectale (< 1 %)

Organisme entier et point d'administration : perte de poids (9 %), douleur thoracique (5 %), frissons (4 %), altération de la cicatrisation (< 1 %)

Épreuves : augmentation de la créatininémie (9 %)

Sang et lymphes : lymphopénie (8 %), thrombocytopénie (7 %), leucopénie (3 %)

Poumons, thorax et médiastin : épanchement pleural (7 %), douleur pharyngolaryngée (4 %), rhinorrhée (3 %), hémorragie alvéolaire pulmonaire (< 1 %)

Peau et tissu sous-cutané : syndrome main-pied (signalé sous le terme *érythrodysesthésie palmoplantaire*) (5 %), trouble unguéal (5 %), érythème (4 %), onychoclasie (4 %), lésion cutanée (4 %), dermatite acnéiforme (3 %), acné (< 1 %), œdème angioneurotique (0,7 %)

Métabolisme et nutrition : déshydratation (5 %), hypophosphatémie (5 %), hausse du taux d'alanine-aminotransférase (3 %), hausse du taux d'aspartate-aminotransférase (3 %), hypocalcémie (3 %), exacerbation d'un diabète sucré préexistant (2 %), diabète d'apparition nouvelle (< 1 %)

Psychiatrie : insomnie (9 %)

Système nerveux : étourdissements (7 %), paresthésie (5 %), agueusie (1 %)

Yeux : œdème palpébral (4 %), conjonctivite (2 %), hémorragie rétinienne (< 1 %)

Vaisseaux sanguins : hypertension (4 %), hémorragie (3 %)§, thrombose veineuse profonde (< 1 %)

Reins et voies urinaires : insuffisance rénale (3 %), insuffisance rénale aiguë (1 %), augmentation de la fréquence des mictions pendant la journée (2 %), hématurie (2 %)

Système reproducteur et seins : hémorragie vaginale (< 1 %)

Fonction cardiaque : tachycardie (3 %), insuffisance cardiaque congestive (1 %)

Appareil locomoteur et tissu conjonctif : douleur à la mâchoire (3 %)

§ Sans compter l'épistaxis

Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques

Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique sont présentées au Tableau 8.

Tableau 8 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique signalées plus fréquemment dans le groupe AFINITOR que dans le groupe placebo (néphrocarcinome métastatique)

Résultats d'épreuves de laboratoire	AFINITOR 10 mg/jour n = 274			Placebo n = 137		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Anomalies hématologiques^a						
Baisse de l'hémoglobinémie	92	12	1	79	5	< 1

Résultats d'épreuves de laboratoire	AFINITOR 10 mg/jour n = 274			Placebo n = 137		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Baisse des taux de lymphocytes	51	16	2	28	5	0
Baisse des taux de plaquettes	23	1	0	2	0	< 1
Baisse des taux de neutrophiles	14	0	< 1	4	0	0
Anomalies biochimiques						
Hausse du taux de cholestérol	77	4	0	35	0	0
Élévation des triglycérides	73	< 1	0	34	0	0
Élévation de la glycémie	57	15	< 1	25	1	0
Hausse de la créatininémie	50	1	0	34	0	0
Baisse de la phosphatémie	37	6	0	8	0	0
Hausse du taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT)	25	< 1	< 1	7	0	0
Hausse du taux d'alanine-aminotransférase (ALAT)	21	1	0	4	0	0
Hausse de la bilirubinémie	3	< 1	< 1	2	0	0

Selon la version 3.0 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

^a Comprend des cas d'anémie, de leucopénie, de lymphopénie, de neutropénie, de pancytopenie et de thrombocytopenie.

Effets indésirables observés lors du traitement de l'angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Aperçu des effets indésirables

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à AFINITOR (10 mg/jour) (n = 79) en comparaison d'un placebo (n = 39) dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, menée chez des patients atteints d'angiomyolipome rénal associé à la STB (n = 113) ou à la lymphangioliomyomatose (LAM) sporadique (n = 5). L'âge médian des patients était de 31 ans (de 18 à 61 ans); 89 % d'entre eux étaient de race blanche et 34 %, de sexe masculin. La durée médiane du traitement à l'insu a été de 48 semaines (de 2 à 115 semaines) chez les patients ayant reçu AFINITOR et de 45 semaines (de 9 à 115 semaines) chez les patients sous placebo.

L'effet indésirable survenu le plus fréquemment au cours du traitement (≥ 30 %), sans égard à la causalité, a été la stomatite. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 2 %) ont été la stomatite, l'aménorrhée et les convulsions. Les plus fréquentes (≥ 50 %) anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique ont été la hausse de la

cholestérolémie et de la triglycéridémie et la baisse de l'hémoglobininémie. L'anomalie des résultats d'épreuves de laboratoire significative sur le plan clinique de grade 3 ou 4 qui a été signalée le plus souvent ($\geq 2\%$) a été la baisse de la phosphatémie. Un seul décès a été signalé dans le groupe AFINITOR, résultat d'un état de mal épileptique chez un patient ayant des antécédents de crises d'épilepsie réfractaires.

La fréquence des effets indésirables survenus durant le traitement qui ont entraîné l'abandon définitif de l'étude s'est établie à 4 % et à 10 % dans les groupes AFINITOR et placebo, respectivement. Dans le groupe AFINITOR, ces effets ont été l'hypersensibilité/l'œdème angioneurotique/le bronchospasme, les convulsions et une baisse de la phosphorémie. Les adaptations posologiques (interruptions ou réductions de la dose) dues aux effets indésirables ont été plus fréquentes chez les patients du groupe AFINITOR que chez ceux du groupe placebo (52 % vs 21 %). L'effet indésirable qui a le plus souvent motivé une adaptation de la dose d'AFINITOR ou une intervention médicale a été la stomatite.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Au Tableau 9, on compare la fréquence des effets indésirables apparus au cours du traitement chez $\geq 10\%$ des patients traités par AFINITOR à 10 mg/jour ou par le placebo et survenus plus souvent avec AFINITOR qu'avec le placebo.

Dans ce tableau, les effets indésirables apparus au cours du traitement sont catégorisés d'après MedDRA, par système, appareil ou organe touché. Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés en fonction de leur fréquence, les plus courants apparaissant en premier.

Tableau 9 Effets indésirables, sans égard à la causalité, survenus chez $\geq 10\%$ des patients et plus souvent chez ceux du groupe traité par AFINITOR que chez ceux du groupe placebo (angiomyolipome rénal associé à la STB)

	AFINITOR à 10 mg/jour n = 79			Placebo n = 39		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Tous effets indésirables confondus	100	25	5	97	8	5
Sang et lymph						
Anémie	11	0	0	3	0	0
Leucopénie	10	0	0	8	0	0
Appareil digestif						
Stomatite ^a	78	6	0	23	0	0
Nausées	16	0	0	13	0	0
Vomissements	15	0	0	5	0	0
Diarrhée	14	0	0	5	0	0

	AFINITOR à 10 mg/jour n = 79			Placebo n = 39		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Douleur abdominale	11	0	0	8	3	0
Organisme entier et point d'administration						
Œdème périphérique	13	1	0	8	0	0
Infections et infestations						
Infection des voies respiratoires supérieures	11	0	0	5	0	0
Épreuves						
Hausse du taux sanguin de lactico-déshydrogénase	11	0	0	3	0	0
Métabolisme et nutrition						
Hypercholestérolémie	23	1	0	3	0	0
Hypophosphatémie	11	0	0	3	0	0
Appareil locomoteur et tissu conjonctif						
Arthralgie	13	0	0	5	0	0
Système nerveux						
Céphalées	22	0	0	21	3	0
Poumons, thorax et médiastin						
Toux	20	0	0	13	0	0
Peau et tissu sous-cutané						
Acné	22	0	0	5	0	0
Éruption cutanée ^b	11	0	0	0	0	0
Eczéma	10	0	0	8	0	0

Grades attribués selon la version 3.0 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

^a Comprend la stomatite, la stomatite aphteuse, l'ulcération buccale, la douleur gingivale, la glossite et la glossodynie.

^b Comprend l'éruption cutanée, l'érythème, l'éruption érythémateuse, l'érythème palmaire et l'éruption maculeuse.

Une aménorrhée (secondaire) est survenue chez 15 % des femmes traitées par AFINITOR (8 sur 52) et 4 % de celles qui recevaient le placebo (1 sur 26). Les autres effets indésirables touchant le système reproducteur féminin étaient la ménorragie (10 %), les irrégularités menstruelles (10 %), l'hémorragie vaginale (8 %), le retard des règles (2 %) et l'oligoménorrhée (2 %).

Parmi d'autres effets indésirables apparus au cours du traitement et survenus plus souvent avec AFINITOR qu'avec le placebo, mais à une fréquence < 10 % et jugés significatifs sur le plan clinique, on compte :

Sang et lymphes : thrombocytopénie (8 %)

Appareil digestif : flatulences (6 %), douleur buccale (1 %)

Système immunitaire : hypersensibilité (3 %)

Infections et infestations : otite moyenne (6 %), sinusite (6 %), éruption pustuleuse (5 %), herpès buccal (4 %), pneumonie (4 %), gingivite (1 %)

Épreuves : baisse de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (9 %), hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines (9 %), hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase (6 %), baisse de la phosphorémie (5 %)

Métabolisme et nutrition : hyperlipidémie (8 %), diminution de l'appétit (6 %), carence en fer (6 %)

Système nerveux : migraine (5 %), dysgueusie (4 %), agueusie (1 %)

Psychiatrie : dépression (5 %), insomnie (4 %), agressivité (1 %)

Poumons, thorax et médiastin : épistaxis (9 %), pneumonite (1 %)

Système reproducteur et seins : élévation du taux sérique d'hormone lutéinisante (4 %), élévation du taux sérique d'hormone folliculo-stimulante (3 %), kyste ovarien (3 %)

Peau et tissu sous-cutané : sécheresse cutanée (9 %), dermatite acnéiforme (8 %), œdème angioneurotique (1 %)

Vaisseaux sanguins : crise hypertensive (1 %)

Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques

Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique sont présentées au Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique signalées plus fréquemment dans le groupe AFINITOR que dans le groupe placebo (angiomyolipome rénal associé à la STB)

Résultats d'épreuves de laboratoire	AFINITOR 10 mg/jour n = 79	Placebo n = 39
-------------------------------------	-------------------------------	-------------------

	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Anomalies hématologiques						
Baisse de l'hémoglobémie	61	0	0	49	0	0
Baisse du nombre de globules blancs	37	0	0	21	0	0
Baisse du taux de lymphocytes	20	1	0	8	0	0
Baisse du taux de plaquettes	19	0	0	3	0	0
Anomalies biochimiques						
Hausse de la cholestérolémie	85	1	0	46	0	0
Hausse de la triglycéridémie	52	0	0	10	0	0
Baisse de la phosphatémie	49	5	0	15	0	0
Hausse du taux de phosphatases alcalines	32	1	0	10	0	0
Hausse du taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT)	23	1	0	8	0	0
Hausse du taux d'alanine-aminotransférase (ALAT)	20	1	0	15	0	0
Élévation de la glycémie (à jeun)	14	0	0	8	0	0

Grades attribués selon la version 3.0 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

Au cours d'un suivi de plus longue durée (exposition médiane de 47 mois), les anomalies biochimiques et les effets indésirables dignes de mention ont été les suivants : allongement du temps de thromboplastine partielle (63 %), allongement du temps de Quick (40 %) et baisse du taux de fibrinogène (38 %); rhinopharyngite (44,6 %), infection des voies urinaires (31 %), protéinurie (18 %), bronchite (14,3 %), pyrexie (13 %), douleur oropharyngée (13 %), prurit (12 %), gastroentérite (12 %), hausse du taux de lactate déshydrogénase (11 %), étourdissements (11 %), myalgie (11 %), troubles dentaires (abcès dentaire [7,1 %], infection dentaire [6,3 %] et parodontite [5,4 %]) et métrorragie (5,4 %).

Une hausse des taux sanguins d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) a été signalée chez 2 des 39 patients de sexe masculin (5,1 %); chez l'un d'eux, on a également observé une baisse du taux sanguin de testostérone (2,6 %).

Effets indésirables observés lors du traitement de l'ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Aperçu des effets indésirables

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à AFINITOR (n = 78) en comparaison d'un placebo (n = 39) dans le cadre d'une étude de phase III à double insu avec répartition aléatoire (2:1), menée chez des patients atteints d'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) (n = 117). L'âge médian des patients était de 9,5 ans (de 0,8 à 26,6 ans); 93 % d'entre eux étaient de race blanche et 57 %, de sexe masculin. La durée médiane du traitement à l'insu a été de 52 semaines (de 24 à 89 semaines) chez les patients ayant reçu AFINITOR et de 47 semaines (de 14 à 88 semaines) chez les patients sous placebo.

Pendant la phase à double insu de l'étude, l'effet indésirable survenu le plus fréquemment au cours du traitement par AFINITOR (≥ 30 %), sans égard à la causalité, a été la stomatite. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 2 %) ont été la stomatite, la pyrexie, la pneumonie, la gastro-entérite virale, l'agressivité, l'agitation, la neutropénie et l'aménorrhée. Les plus fréquentes (≥ 50 %) anomalies des résultats clés d'épreuves de laboratoire ont été la hausse de la cholestérolémie et l'augmentation du temps de céphaline. L'anomalie des résultats d'épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 qui a été signalée le plus souvent (≥ 3 %) a été la baisse de la numération des neutrophiles.

On n'a pas relevé d'effet indésirable ayant entraîné l'abandon définitif de l'étude. Des adaptations posologiques (interruptions ou réductions de la dose) dues aux effets indésirables ont été effectuées chez 55 % des patients du groupe AFINITOR. L'effet indésirable qui a le plus souvent motivé une adaptation de la dose d'AFINITOR a été la stomatite.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Au Tableau 11, on compare la fréquence des effets indésirables apparus au cours du traitement, sans égard à la causalité, chez ≥ 10 % des patients traités par AFINITOR et survenus plus souvent avec AFINITOR qu'avec le placebo.

Dans ce tableau, les effets indésirables apparus au cours du traitement sont catégorisés d'après MedDRA, par système, appareil ou organe touché. Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés en fonction de leur fréquence, les plus courants apparaissant en premier.

Tableau 11 Effets indésirables, sans égard à la causalité, survenus chez au moins 10 % des patients et plus souvent chez ceux du groupe traité par AFINITOR que chez ceux du groupe placebo (ASCG associé à la STB – étude de phase III)

	AFINITOR N = 78			Placebo N = 39		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Tous effets indésirables confondus	97	36	3	92	23	3
Appareil digestif						
Stomatite ^a	62	9	0	26	3	0
Vomissements	22	1	0	13	0	0
Diarrhée	17	0	0	5	0	0
Constipation	10	0	0	3	0	0
Infections et infestations						
Infection des voies respiratoires ^b	31	1	1	23	0	0
Gastro-entérite ^c	10	4	1	3	0	0
Pharyngite à streptocoques	10	0	0	3	0	0
Infection d'oreille ^f	18	3	0	15	3	0
Organisme entier et point d'administration						
Pyrexie	23	6	0	18	3	0
Fatigue	14	0	0	3	0	0
Psychiatrie et comportement						
Anxiété, agressivité ou autre trouble du comportement ^d	21	5	0	3	0	0
Peau et tissu sous-cutané						
Éruption cutanée ^e	21	0	0	8	0	0
Acné	10	0	0	5	0	0

Selon la version 3.0 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

^a Comprend l'ulcération buccale, la stomatite et l'ulcération labiale

^b Comprend l'infection des voies respiratoires, l'infection des voies respiratoires supérieures et l'infection virale des voies respiratoires

^c Comprend la gastro-entérite, la gastro-entérite virale et l'infection gastro-intestinale

^d Comprend l'agitation, l'anxiété, la crise de panique, l'agressivité, le comportement anormal et le trouble obsessionnel compulsif

^e Comprend l'éruption cutanée, l'éruption cutanée généralisée, l'éruption cutanée maculeuse, l'éruption cutanée maculopapuleuse, l'éruption cutanée papuleuse, la dermatite allergique et l'urticaire

^f Comprend l'otite moyenne, l'infection d'oreille, l'infection d'oreille bactérienne et l'otite moyenne aiguë

Une aménorrhée (secondaire) a été signalée chez 17 % (3 sur 18) des femmes âgées de 10 à 55 ans traitées par AFINITOR (l'âge de la patiente la plus vieille dans cette plage cible était de

27 ans) et chez aucune de celles qui recevaient le placebo. Dans ce même groupe de femmes traitées par AFINITOR, les anomalies menstruelles suivantes ont été signalées : dysménorrhée (6 %), ménorragie (6 %), métrorragie (6 %) et irrégularité menstruelle non précisée (6 %).

Parmi d'autres effets indésirables apparus au cours du traitement et survenus avec AFINITOR à une fréquence < 10 % et jugés significatifs sur le plan clinique, on compte :

Sang et lymph : neutropénie (6 %), anémie (5 %)

Appareil digestif : nausées (8 %), douleur buccale (5 %)

Organisme entier et point d'administration : irritabilité (5 %)

Système immunitaire : hypersensibilité (3 %)

Infections et infestations : infection des voies urinaires (4 %), gingivite (4 %), zona (1 %)

Épreuves : élévation du taux sérique d'hormone lutéinisante (1 %)

Métabolisme et nutrition : diminution de l'appétit (9 %), hypercholestérolémie (6 %)

Appareil locomoteur et tissu conjonctif : douleur aux extrémités (8 %)

Psychiatrie : agressivité (8 %), insomnie (6 %)

Poumons, thorax et médiastin : pneumonie (6 %), épistaxis (5 %), pneumonite (1 %)

Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques

Les anomalies des résultats clés d'épreuves de laboratoire signalées plus fréquemment dans le groupe AFINITOR que dans le groupe placebo sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire signalées plus fréquemment dans le groupe AFINITOR que dans le groupe placebo (ASCG associé à la STB – étude de phase III)

	AFINITOR N = 78			Placebo N = 39		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Anomalies hématologiques						
Augmentation du temps de céphaline	72	3	0	44	5	0
Baisse des taux de neutrophiles	46	9	0	41	3	0
Baisse de	41	0	0	21	0	0

	AFINITOR N = 78			Placebo N = 39		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
l'hémoglobinémie						
Anomalies biochimiques						
Hypercholestérolémie	81	0	0	39	0	0
Hausse du taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT)	33	0	0	0	0	0
Hypertriglycémie	27	0	0	15	0	0
Hausse du taux d'alanine-aminotransférase (ALAT)	18	0	0	3	0	0
Hypophosphatémie	9	1	0	3	0	0

Selon la version 3.0 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

Au cours d'une prolongation du suivi correspondant à une exposition moyenne de 47 mois, on a observé d'autres effets indésirables et anomalies hématologiques/biochimiques dignes de mention, à savoir : rhinopharyngite (35 %), toux (26 %), pneumonie (25 %), sinusite (20 %), bronchite (18 %), otite moyenne (18 %), céphalées (15 %), diminution de l'appétit (14 %), hyperglycémie (13 %), hypertension (11 %), infection des voies urinaires (9 %), baisse du taux de fibrinogène (8 %), douleur oropharyngée (6 %), cellulite (6 %), douleur abdominale (5 %), perte de poids (5 %), irritabilité (5 %), hausse de la créatininémie (5 %) et azoospermie (1 %).

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez des patients présentant des crises épileptiques associées à la STB

Aperçu des effets indésirables

Les données décrites ci-dessous se fondent sur une étude multicentrique de phase III comportant trois groupes de traitement, menée à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles dans le but de comparer AFINITOR DISPERZ à un placebo comme traitement d'appoint chez des patients ayant des crises épileptiques associées à la STB. Au total, 247 patients ont reçu AFINITOR DISPERZ (faible dose/concentration minimale [C_{\min}] faible : de 3 à 7 ng/mL, n = 117; dose élevée/ C_{\min} élevée : de 9 à 15 ng/mL, n = 130) ou un placebo (n = 119) en plus du traitement antiépileptique administré en concomitance à chaque patient.

Les principaux effets indésirables notés avec AFINITOR DISPERZ à une fréquence ≥ 20 % (dans les groupes C_{\min} faible ou C_{\min} élevée) ont été la stomatite (55 % dans le groupe AFINITOR DISPERZ à C_{\min} faible, 64 % dans le groupe AFINITOR DISPERZ à C_{\min} élevée) et la diarrhée (17 %, 22 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 signalés le plus souvent (fréquence ≥ 2 %) ont été la stomatite (3 %, 4 %), la neutropénie (2 %, 2 %), la pneumonie (1 %, 2 %) et des menstruations irrégulières (0 %, 2 %) (voir le Tableau 13). Aux épreuves de

laboratoire, les résultats anormaux importants sur le plan clinique les plus fréquents ($\geq 30\%$) ont été l'hypercholestérolémie (85 %, 85 %), l'hypertriglycéridémie (43 %, 38 %), la neutropénie (25 %, 37 %) et l'anémie (26 %, 30 %). L'anomalie de grade 3-4 importante sur le plan clinique la plus fréquente ($\geq 2\%$) a été la neutropénie (4 %; 6 %) (voir le Tableau 14). Les effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 1\%$) ont été la pneumonie (0,9 %, 3 %), l'état de mal épileptique (2 %, 2 %), les céphalées (0 %, 2 %), les convulsions (2 %, 0,8 %), l'ulcération buccale (2 %, 0 %), la pharyngite (2 %, 0 %), et l'infection des voies urinaires (2 %, 0 %).

Des effets indésirables ont incité 5 % et 3 % des patients des groupes AFINITOR DISPERZ à C_{\min} faible et à C_{\min} élevée, respectivement, et 2 % des patients du groupe placebo à abandonner le traitement par le médicament à l'étude. L'effet indésirable ayant causé le plus d'abandons (fréquence $\geq 1\%$) du traitement par AFINITOR DISPERZ a été la stomatite (2 % dans le groupe AFINITOR DISPERZ à C_{\min} faible, 2 % dans le groupe AFINITOR DISPERZ à C_{\min} élevée, 0 % dans le groupe placebo). Des effets indésirables ont entraîné des adaptations de la dose (interruptions ou réductions) chez 24 % et 35 % des patients des groupes AFINITOR DISPERZ à C_{\min} faible et à C_{\min} élevée, respectivement (8 % dans le groupe placebo). Les effets indésirables ayant le plus souvent (fréquence $\geq 3\%$) motivé des adaptations de la dose dans les groupes AFINITOR DISPERZ à C_{\min} faible et à C_{\min} élevée ont été la stomatite (11 %, 16 %) y compris l'ulcération buccale (7 %, 4 %), la pneumonie (0,9 %, 4 %) et la pyrexie (3 %, 2 %).

Tableau 13 Effets indésirables, sans égard à la causalité, par terme privilégié par MedDRA, survenus chez ≥ 10 % des patients et à une fréquence plus élevée dans le groupe AFINITOR DISPERZ que dans le groupe placebo durant la phase de traitement principale (crises épileptiques associées à la STB)

	AFINITOR DISPERZ						Placebo		
	C _{min} cible faible de 3 à 7 ng/mL			C _{min} cible élevée de 9 à 15 ng/mL					
	N = 117			N = 130			N = 119		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Tous effets indésirables confondus									
Appareil digestif									
Stomatite ^a	55	3	0	64	4	0	9	0	0
Diarrhée	17	0	0	22	0	0	5	0	0
Vomissements	12	0	0	10	2	0	9	0	0
Infections et infestations									
Rhinopharyngite	14	0	0	16	0	0	16	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	13	0	0	15	0	0	13	1	0
Organisme entier et point d'administration									
Pyrexie	20	0	0	14	1	0	5	0	0
Poumons, thorax et médiastin									
Toux	11	0	0	10	0	0	3	0	0
Peau et tissu sous-cutané									
Éruption cutanée ^b	6	0	0	10	0	0	3	0	0

^a Comprend des cas de stomatite, d'ulcération buccale, d'ulcère aphteux, d'ulcération des lèvres, d'ulcération de la langue, d'inflammation des muqueuses, de douleur gingivale

^b Comprend des cas d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée généralisée, d'érythème, d'éruption maculo-papuleuse, d'éruption maculaire

Parmi d'autres effets indésirables apparus au cours du traitement et survenus avec AFINITOR DISPERZ à une fréquence < 10 % et jugés significatifs sur le plan clinique (% avec AFINITOR DISPERZ à C_{min} faible, % avec AFINITOR DISPERZ à C_{min} élevée), on compte :

Appareil digestif : constipation (0 %, 4 %), nausées (1 %, 3 %), flatulences (0 %, 2 %), gastrite (1 %, 1 %), douleur abdominale (3 %, 0 %), douleur abdominale haute (2 %, 5 %)

Organisme entier et point d'administration : fatigue (3 %, 5 %)

Infections et infestations : pharyngite (5 %, 6 %), pneumonie (2 %, 4 %), sinusite (0,9 %, 4 %), infection des voies urinaires (3 %, 2 %), pharyngite à streptocoques (0 %, 2 %), gastroentérite virale (0 %, 1 %), gingivite (3 %, 1 %), otite moyenne (2 %, 1 %), cellulite (1 %, 1 %)

Épreuves : hausse du taux sanguin de lactico-déshydrogénase (0 %, 1 %), élévation du taux sanguin d'hormone lutéinisante (1 %, 0 %)

Métabolisme et nutrition : diminution de l'appétit (9 %, 7 %)

Système nerveux : céphalées (3 %, 9 %)

Psychiatrie : irritabilité (2 %, 2 %), agressivité (2 %, 1 %), insomnie (3 %, 1 %)

Fonction rénale et urinaire : protéinurie (0 %, 2 %)

Système reproducteur et seins : aménorrhée (7 %, 3 %; chez les femmes de 10 à 55 ans), irrégularité menstruelle (7 %, 9 %; chez les femmes de 10 à 55 ans), ménorragie (3 %, 3 %; chez les femmes de 10 à 55 ans)

Poumons, thorax et médiastin : épistaxis (3 %, 5 %), pneumonite (0 %, 1 %)

Peau et tissu sous-cutané : acné (3 %, 6 %), sécheresse de la peau (3 %, 2 %)

Fonction vasculaire : hypertension (2 %, 2 %)

Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques

Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire importantes sur le plan clinique qui ont été signalées plus souvent avec AFINITOR DISPERZ qu'avec le placebo sont présentées au Tableau 14.

Tableau 14 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire importantes sur le plan clinique ayant été plus fréquentes dans le groupe AFINITOR DISPERZ que dans le groupe placebo durant la phase de traitement principale (crises épileptiques associées à la STB)

	AFINITOR DISPERZ						Placebo		
	C _{min} cible faible de 3 à 7 ng/mL			C _{min} cible élevée de 9 à 15 ng/mL					
	N = 117			N = 130			N = 119		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Anomalies hématologiques									
Neutropénie	25	4	0	37	5	0,8	23	7	0
Anémie	27	1	0	30	0	0	21	1	0
Leucopénie	14	0	0	25	0	0	18	0	0
Thrombocytopénie	12	0	0	15	0	0	6	0	0
Anomalies biochimiques									
Hypercholestérolémie	85	0	0	85	0,8	0	58	0	0
Hypertriglycéridémie	43	2	0	38	0,8	0,8	22	0	0
Hausse du taux d'alanine-aminotransférase (ALAT)	17	0	0	22	0	0	6	0	0
Hausse du taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT)	13	0	0	18	0	0	4	0	0
Hyperglycémie	19	0	0	18	0	0	17	0	0
Hausse du taux de phosphatases alcalines	24	0	0	16	0	0	29	0	0
Hypophosphatémie	9	1	0	16	0,8	0,8	3	0	0

Selon la version 3.0 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

Deux autres effets indésirables notables sont ressortis des renseignements d'innocuité mis à jour, d'après les données de 361 patients ayant reçu un traitement par AFINITOR DISPERZ durant les phases de traitement principale et/ou de prolongation d'une durée médiane de 20,8 (0,5 à 37,9) mois : œdème angioneurotique (0,3 %) et sepsis (0,8 %).

Effets indésirables signalés après la commercialisation

D'autres effets indésirables, certains signalés spontanément, sont présentés ci-dessous. Comme les effets de déclaration spontanée sont rapportés à titre volontaire par une population de taille imprécise, il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence avec fiabilité ni d'établir un lien causal formel avec leur survenue et l'exposition à AFINITOR.

Sang et lymphes : neutropénie fébrile

Système immunitaire : réactivation de l'hépatite B, parfois mortelle (la réactivation d'infections est un effet à prévoir durant les périodes d'immunosuppression), œdème angioneurotique (associé ou non à l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA)

Infections et infestations : Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP)

Appareil locomoteur et tissu conjonctif : rhabdomyolyse

Reins et voies urinaires : insuffisance rénale, parfois mortelle (une surveillance de la fonction rénale est recommandée), protéinurie

Système reproducteur et seins : aménorrhée secondaire

Poumons, thorax et médiastin : embolie pulmonaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'évérolimus est un substrat de l'isoenzyme CYP3A4 et également un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (transporteur membranaire assurant l'expulsion de nombreux médicaments). Par conséquent, l'absorption et l'élimination de l'évérolimus peuvent être modifiées par les médicaments qui agissent sur la CYP3A4 et/ou la glycoprotéine P.

In vitro, l'évérolimus est un inhibiteur concurrentiel de la CYP3A4 et un inhibiteur mixte de la CYP2D6.

Interactions médicament-médicament

Agents pouvant faire augmenter les concentrations sanguines d'évérolimus :

Les substances qui inhibent l'activité de la CYP3A4 et qui, par conséquent, ralentissent le métabolisme de l'évérolimus peuvent faire augmenter les concentrations sanguines de ce dernier.

Les inhibiteurs de la glycoprotéine P peuvent faire augmenter les taux sanguins d'évérolimus, car ils peuvent entraîner une baisse de l'expulsion du médicament par les cellules intestinales.

Il faut éviter d'administrer simultanément AFINITOR et des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P (y compris, sans s'y limiter, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la néfazodone, la clarithromycine et la télichromycine).

L'administration concomitante d'AFINITOR et de kétoconazole (inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P) à des sujets sains a entraîné une augmentation significative de l'exposition à l'évérolimus (augmentation moyenne de la concentration maximale [C_{max}] et de l'aire sous la courbe [ASC] de 3,9 et de 15,0 fois, respectivement).

La prudence est de mise lors de la prise simultanée d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4 (y compris, mais sans s'y limiter, l'érythromycine, le vérapamil, la cyclosporine, le fluconazole, le diltiazem, l'amprénavir, le fosamprénavir ou l'aprèpitant) et/ou de la glycoprotéine P. Le cas

échéant, il convient de réduire la dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Une hausse de l'exposition à l'évérolimus a été observée chez des sujets sains lorsque le médicament a été administré en association avec les agents suivants :

- érythromycine (inhibiteur modéré de la CYP3A4 et inhibiteur de la glycoprotéine P; augmentation de la C_{max} et de l'ASC de 2,0 et de 4,4 fois, respectivement).
- vérapamil (inhibiteur modéré de la CYP3A4 et inhibiteur de la glycoprotéine P; augmentation de la C_{max} et de l'ASC de 2,3 et de 3,5 fois, respectivement).
- cyclosporine (substrat de la CYP3A4 et inhibiteur de la glycoprotéine P; augmentation de la C_{max} et de l'ASC de 1,8 et de 2,7 fois, respectivement).

Agents pouvant faire diminuer les concentrations sanguines d'évérolimus :

Les substances qui sont des inducteurs de la CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent faire diminuer les concentrations sanguines d'évérolimus en accélérant le métabolisme de ce dernier ou en augmentant son expulsion par les cellules intestinales.

Il faut éviter d'administrer simultanément un inducteur puissant de la CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P. Si l'on doit administrer AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ en concomitance avec un inducteur puissant de la CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P (p. ex., la rifampine et la rifabutine), il peut être nécessaire d'adapter la dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Chez des sujets en bonne santé, un traitement préalable par la rifampine (inducteur puissant de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P) administré à raison de plusieurs doses totalisant 600 mg par jour pendant 8 jours suivi de l'administration d'une dose unique d'évérolimus a fait augmenter la clairance de la dose orale d'évérolimus de près de 3 fois et a fait diminuer la C_{max} de 58 % et l'ASC de 63 %.

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), les anticonvulsivants (p. ex., carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) et les agents anti-VIH (p. ex., éfavirenz, névirapine) figurent parmi les autres inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P qui pourraient accélérer le métabolisme de l'évérolimus et abaisser ses concentrations sanguines.

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par l'évérolimus :

Des études réalisées chez des sujets en bonne santé n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique entre AFINITOR et l'atorvastatine (substrat de la CYP3A4) et la pravastatine (qui n'est pas substrat de la CYP3A4), des inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase. De plus, des analyses pharmacocinétiques de population ont montré que la simvastatine (substrat de la CYP3A4) n'avait aucun effet sur la clairance de l'évérolimus. Toutefois, ces études ont été réalisées à l'aide d'une dose de 2 mg d'évérolimus administrée par voie orale. Les effets d'une dose de 10 mg n'ayant pas été étudiés, on ne peut exclure la possibilité d'interactions pharmacologiques à cette dose.

L'évérolimus peut inhiber le métabolisme des substrats de la CYP3A4, notamment les statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase). On doit user de prudence lorsqu'une statine est prescrite en traitement de l'hyperlipidémie, car le risque de rhabdomyolyse peut être accru par l'emploi d'une statine (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil locomoteur et tissu conjonctif**).

On a constaté lors d'études in vitro que l'évérolimus inhibe le métabolisme de la cyclosporine, un substrat de la CYP3A4, de façon compétitive et qu'il est un inhibiteur mixte du dextrométhorphan, un substrat de l'isoenzyme CYP2D6. À l'état d'équilibre, la valeur moyenne de la C_{max} de l'évérolimus administré par voie orale à raison de 10 mg par jour ou de 70 mg par semaine est plus de 12 à 36 fois inférieure aux valeurs de K_i de l'inhibition in vitro. Il a donc été jugé peu probable que l'évérolimus ait un effet sur le métabolisme des substrats de la CYP3A4 et de la CYP2D6.

L'effet de l'évérolimus sur la pharmacocinétique du midazolam, un substrat de la CYP3A4, a été étudié chez des sujets en bonne santé. L'administration concomitante d'une dose orale de midazolam et d'évérolimus a entraîné une augmentation de 25 % de la C_{max} du midazolam et une augmentation de 30 % de l' $ASC_{(0-inf)}$ du midazolam, tandis que le rapport des $ASC_{(0-inf)}$ métabolite/molécule mère (1-hydroxy-midazolam/midazolam) et la demi-vie terminale du midazolam n'ont pas été modifiés. Cela indique que l'évérolimus peut avoir pour effet d'augmenter la concentration sanguine des substrats de la CYP3A4 administrés oralement. L'interaction entre l'évérolimus et les substrats de la CYP3A4 qui ne sont pas administrés oralement n'a pas été étudiée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'évérolimus a augmenté d'environ 10 % les concentrations préalables à l'administration de la dose de la carbamazépine et du clobazam (des antiépileptiques) et du métabolite du clobazam, *N*-desméthylclobazam. L'augmentation des concentrations préalables à l'administration de la dose de ces antiépileptiques peut ne pas être d'importance clinique, mais des adaptations posologiques peuvent être envisagées pour les antiépileptiques à indice thérapeutique étroit, tels que la carbamazépine.

Substrats de la CYP3A4 (antiépileptiques)

L'évérolimus n'a pas eu d'effet sur les concentrations préalables à l'administration de la dose des antiépileptiques qui sont des substrats de la CYP3A4 (clonazépan, diazépam, felbamate et zonisamide).

Autres antiépileptiques

L'évérolimus n'a pas eu d'effet sur les concentrations préalables à l'administration de la dose d'autres antiépileptiques, dont l'acide valproïque, le topiramate, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone.

L'administration concomitante d'évérolimus et d'octréotide à libération prolongée a entraîné l'augmentation de la C_{min} de l'octréotide selon un rapport moyen géométrique (évérolimus/placebo) de 1,47 (IC à 90 % : de 1,32 à 1,64).

L'administration concomitante d'AFINITOR et d'exémestane (un médicament métabolisé en partie par la CYP3A4) a entraîné une augmentation de 45 % de la C_{\min} et de 71 % de la C_{2h} d'exémestane. Cependant, on n'a pas observé de différence entre les deux groupes de traitement pour ce qui est des taux d'œstradiol correspondants à l'état d'équilibre (4 semaines). On n'a pas relevé d'augmentation des effets indésirables liés à l'exémestane chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif ayant reçu cette association.

Interactions pharmacodynamiques :

L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA peut accroître le risque d'œdème angioneurotique (p. ex., enflure des voies aériennes ou de la langue, avec difficulté respiratoire ou non). La nature de l'interaction pharmacodynamique n'a pu être établie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interactions médicament-médicament**).

Vaccins :

Les immunosuppresseurs peuvent modifier la réponse de l'organisme à la vaccination. Par conséquent, un vaccin administré durant le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ peut être moins efficace. Il faut éviter d'utiliser des vaccins vivants au cours du traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Ceux-ci comprennent les vaccins antimorbilleux, antiourlien, antirubéoleux, antipoliomyélitique oral, antiamaril, antivaricelleux, antityphoïque TY21a, le BCG et le vaccin antigrippal intranasal.

Chez les enfants atteints d'ASCG et/ou présentant des crises épileptiques associées à la STB qui ne nécessitent pas un traitement immédiat, il faudra administrer tous les vaccins à virus vivant recommandés chez l'enfant avant d'entreprendre le traitement. Un calendrier de vaccination accélérée pourrait être approprié.

Interactions avec les aliments

La consommation de pamplemousse, de jus de pamplemousse, de carambole, de bigarade (orange de Séville) et d'autres aliments connus pour inhiber l'activité du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P peut augmenter l'exposition à l'évérolimus et doit être évitée durant le traitement.

Interactions avec des herbes médicinales

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qui est un inducteur de la CYP3A4, peut accélérer le métabolisme de l'évérolimus et donc, abaisser les taux sanguins de ce dernier; on doit éviter de l'utiliser.

Effet sur les résultats d'épreuves de laboratoire

L'effet d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ sur les résultats d'épreuves de laboratoire n'a pas été étudié.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

AFINITOR et AFINITOR DISPERZ doivent être prescrits par un professionnel de la santé qualifié qui possède de l'expérience dans l'administration d'anti-tumoraux et/ou dans le traitement des patients atteints de STB.

AFINITOR (évérolimus) est offert en deux formes pharmaceutiques, soit les comprimés (AFINITOR) et les comprimés pour suspension orale (AFINITOR DISPERZ). AFINITOR et AFINITOR DISPERZ ne sont **pas** interchangeables et ne doivent **pas** être mélangés pour constituer la dose requise (voir la section **Passage d'une forme pharmaceutique à l'autre ci-dessous**).

AFINITOR (comprimés)

AFINITOR (comprimés) peut être utilisé dans toutes les indications approuvées en oncologie et pour l'angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la STB. Chez les patients traités pour un ASCG associé à la STB, AFINITOR doit être utilisé conjointement avec une surveillance thérapeutique du médicament (voir la section **Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB**).

L'emploi d'AFINITOR (comprimés) n'a pas été étudié et ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des crises épileptiques associées à la STB.

AFINITOR DISPERZ (comprimés pour suspension orale)

AFINITOR DISPERZ (comprimés pour suspension orale) doit être utilisé uniquement pour le traitement des patients atteints d'un ASCG et/ou de crises épileptiques associées à la STB. Chez les patients atteints d'ASCG et/ou présentant des crises épileptiques associées à la STB, AFINITOR DISPERZ doit être utilisé conjointement avec une surveillance thérapeutique du médicament (voir la section **Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB**).

AFINITOR et AFINITOR DISPERZ ne sont **pas** interchangeables (voir la section **Passage d'une forme pharmaceutique à l'autre** ci-dessous).

AFINITOR et AFINITOR DISPERZ doivent être administrés par voie orale 1 fois par jour, à la même heure chaque jour (de préférence le matin), toujours avec des aliments ou toujours sans (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Prise en charge des effets indésirables :

La prise en charge des effets indésirables soupçonnés d'intensité grave ou intolérable peut nécessiter une interruption temporaire (avec ou sans réduction de la dose) ou l'abandon du traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ. Lorsqu'une réduction de la dose est

nécessaire, on recommande l'administration d'une dose environ 50 % plus faible que la dose antérieure (voir le **Tableau 15** et la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dans le cas d'une réduction de la dose en deçà de la teneur la plus faible offerte, on envisagera de restreindre le traitement à une prise tous les 2 jours.

Le Tableau 15 résume les recommandations en matière de réduction de la dose ainsi que d'interruption ou d'abandon du traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ dans la prise en charge des effets indésirables. Des recommandations générales de prise en charge sont également indiquées, s'il y a lieu. Le médecin traitant doit user de son jugement clinique dans l'établissement du plan de traitement de chaque patient, en s'appuyant sur l'évaluation individuelle du rapport risques-bienfaits.

Tableau 15 Adaptation de la dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ et recommandations sur la prise en charge des effets indésirables

Effet indésirable	Gravité^a	Adaptation^b de la dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ et recommandations en matière de prise en charge
Pneumonite non infectieuse	Grade 1 Asymptomatique, observations cliniques et diagnostiques seulement; intervention non indiquée	Aucune adaptation de la dose n'est requise. Instaurer une surveillance adéquate.
	Grade 2 Symptomatique, intervention médicale indiquée; AVQ ^c instrumentales limitées	Envisager l'interruption du traitement, exclure la présence d'une infection et envisager le recours à des corticostéroïdes jusqu'au soulagement des symptômes correspondant au grade 1 ou moins. Reprendre le traitement à une dose plus faible qu'avant l'interruption. Cesser le traitement en l'absence de soulagement en moins de 4 semaines.
	Grade 3 Symptômes sévères; AVQ associées aux soins personnels limitées; oxygénothérapie indiquée	Interrompre le traitement jusqu'au soulagement des symptômes correspondant au grade 1 ou moins. Exclure la présence d'une infection et envisager le recours à des corticostéroïdes. Envisager la reprise du traitement à une dose plus faible qu'avant l'interruption. En cas de toxicité récurrente de grade 3, envisager l'abandon du traitement.
	Grade 4 Menaçant le pronostic vital; fonction respiratoire compromise; intervention d'urgence indiquée (p. ex. trachéotomie ou intubation)	Cesser le traitement, exclure la présence d'une infection et envisager le recours à des corticostéroïdes.
Stomatite	Grade 1 Asymptomatique ou	Aucune adaptation de la dose n'est requise. Traiter au moyen d'un rince-bouche sans alcool ou

Effet indésirable	Gravité^a	Adaptation^b de la dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ et recommandations en matière de prise en charge
	symptômes légers, intervention non indiquée	à l'eau salée (0,9 %) plusieurs fois par jour.
	Grade 2 Douleur modérée n'interférant pas avec l'absorption orale; alimentation modifiée indiquée	Interrompre le traitement jusqu'au soulagement des symptômes correspondant au grade 1 ou moins. Reprendre le traitement à la même dose qu'avant l'interruption. En cas de récurrence d'une stomatite de grade 2, interrompre le traitement jusqu'au soulagement des symptômes correspondant au grade 1 ou moins. Reprendre le traitement à une dose plus faible qu'avant l'interruption. Traiter au moyen d'analgésiques topiques (p. ex., benzocaïne, aminobenzoate de butyle, chlorhydrate de tétracaïne, menthol ou phénol) avec ou sans corticostéroïdes topiques (p. ex., triamcinolone en pâte dentaire) ^d .
	Grade 3 Douleur sévère interférant avec l'absorption orale	Interrompre le traitement jusqu'au soulagement des symptômes correspondant au grade 1 ou moins. Reprendre le traitement à une dose plus faible qu'avant l'interruption. Traiter au moyen d'analgésiques topiques (p. ex., benzocaïne, aminobenzoate de butyle, chlorhydrate de tétracaïne, menthol ou phénol) avec ou sans corticostéroïdes topiques (p. ex., triamcinolone en pâte dentaire) ^d .
	Grade 4 Conséquences pouvant être mortelles; intervention d'urgence indiquée	Cesser le traitement et instaurer un traitement médical adéquat.
Autres toxicités non hématologiques (à l'exception des troubles métaboliques)	Grade 1	Si la toxicité est tolérable, aucune adaptation de la dose n'est requise. Instaurer un traitement médical adéquat et assurer la surveillance de l'état du patient.
	Grade 2	Si la toxicité est tolérable, aucune adaptation de la dose n'est requise. Instaurer un traitement médical adéquat et assurer la surveillance de l'état du patient. Si la toxicité devient intolérable, interrompre le traitement jusqu'au soulagement des symptômes correspondant au grade 1 ou moins, puis reprendre le traitement à la même dose qu'avant l'interruption.

Effet indésirable	Gravité^a	Adaptation^b de la dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ et recommandations en matière de prise en charge
		En cas de récurrence d'une toxicité de grade 2, interrompre le traitement jusqu'au soulagement des symptômes correspondant au grade 1 ou moins, puis reprendre le traitement à une dose plus faible qu'avant l'interruption.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'au soulagement des symptômes correspondant au grade 1 ou moins. Instaurer un traitement médical adéquat et assurer la surveillance de l'état du patient. Envisager la reprise du traitement à une dose plus faible qu'avant l'interruption. En cas de récurrence d'une toxicité de grade 3, envisager l'abandon du traitement.
	Grade 4	Cesser le traitement et instaurer un traitement médical adéquat.
Troubles métaboliques (p. ex. hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 1	Aucune adaptation de la dose n'est requise. Instaurer un traitement médical adéquat et assurer la surveillance de l'état du patient.
	Grade 2	Aucune adaptation de la dose n'est requise. Employer un traitement médical adéquat et assurer la surveillance de l'état du patient.
	Grade 3	Interrompre le traitement. Reprendre le traitement à une dose plus faible qu'avant l'interruption. Employer un traitement médical adéquat et assurer la surveillance de l'état du patient.
	Grade 4	Cesser le traitement et instaurer un traitement médical adéquat.
Thrombocytopenie (baisse du taux de plaquettes)	Grade 1 (< LIN ^c – 75,0 x 10 ⁹ /L)	Aucune adaptation de la dose n'est requise.
	Grade 2 (< 75,0 – 50,0 x 10 ⁹ /L)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 1. Reprendre le traitement à la même dose.
	Grade 3 (< 50,0 – 25,0 x 10 ⁹ /L)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 1. Reprendre le traitement à une dose plus faible.

	Grade 4 ($< 25,0 \times 10^9/L$)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 1 . Reprendre le traitement à une dose plus faible.
Neutropénie (baisse du taux de neutrophiles)	Grade 1 ($< LIN^e - 1,5 \times 10^9/L$)	Aucune adaptation de la dose n'est requise.
	Grade 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/L$)	Aucune adaptation de la dose n'est requise.
	Grade 3 ($< 1,0 - 0,5 \times 10^9/L$)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 2 . Reprendre le traitement à la même dose.
	Grade 4 ($< 0,5 \times 10^9/L$)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 2 . Reprendre le traitement à une dose plus faible.
Neutropénie fébrile	Grade 3 NAN ^f $< 1,0 \times 10^9/L$ avec fièvre ponctuelle $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ($101 \text{ }^\circ\text{F}$) ou fièvre soutenue $\geq 38 \text{ }^\circ\text{C}$ ($100,4 \text{ }^\circ\text{F}$) pendant plus d'une heure	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un NAN $\geq 1,25 \times 10^9/L$ et à la disparition de la fièvre. Reprendre le traitement à une dose plus faible.
	Grade 4 Conséquences pouvant être mortelles; intervention d'urgence indiquée	Cesser le traitement.

^a Description du degré de gravité : 1 = symptômes légers; 2 = symptômes modérés; 3 = symptômes graves; 4 = symptômes menaçant le pronostic vital.

Degré de gravité fondé sur l'échelle du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)*, v4.03.

^b Lorsqu'une réduction de la dose est requise, on recommande l'administration d'une dose environ 50 % plus faible que la dose antérieure.

^c AVQ = activités de la vie quotidienne

^d Dans la prise en charge de la stomatite, éviter d'employer des agents contenant de l'alcool, du peroxyde d'hydrogène, de l'iode ou des dérivés du thym, car ils peuvent aggraver les ulcères buccaux. L'emploi d'antifongiques est contre-indiqué, à moins qu'un diagnostic d'infection fongique buccale ait été établi, auquel cas les antifongiques topiques buccaux seraient les agents de choix.

^e LIN = limite inférieure de la normale

^f NAN = nombre absolu de neutrophiles

Inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P : On doit user de prudence lorsqu'il faut administrer AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ avec des inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., l'amprénavir, le fosamprénavir, l'aprèpitant, l'érythromycine, le fluconazole, le vérapamil, le diltiazem) ou de la glycoprotéine P. Le cas échéant, il convient de réduire la dose quotidienne d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ d'environ 50 %. Une réduction subséquente de la dose peut également s'avérer nécessaire afin de

prendre en charge les effets indésirables. Dans le cas d'une réduction de la dose en deçà de la teneur la plus faible offerte, on envisagera de restreindre le traitement à une prise tous les 2 jours (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, TNE au stade avancé, néphrocarcinome métastatique et angiomyolipome rénal associé à la STB : Si l'inhibiteur modéré de la CYP3A4/glycoprotéine P est retiré, on envisagera d'attendre au moins 3 jours ou 4 demi-vies d'élimination du médicament avant de ramener la dose d'AFINITOR à celle administrée avant l'intégration de l'inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP3A4 ou de la glycoprotéine P (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

ASCG et/ou crises épileptiques associées à la STB : Les concentrations sanguines minimales d'évérolimus doivent être évaluées environ 1 à 2 semaines après l'ajout au traitement d'un inhibiteur modéré de la CYP3A4/ glycoprotéine P. Si le patient cesse de prendre ce dernier médicament, on ramènera la dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ à celle administrée avant l'intégration de l'inhibiteur et on réévaluera les concentrations minimales d'évérolimus environ 2 semaines plus tard (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Inhibiteurs puissants de la CYP3A4/glycoprotéine P : Il faut éviter d'administrer des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine, l'atazanavir, la néfazodone, le saquinavir, la télichromycine, le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir, le voriconazole) ou de la glycoprotéine P en concomitance avec AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ, car cela risque de réduire l'efficacité du médicament (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La consommation de pamplemousse, de jus de pamplemousse, de carambole, de bigarade (orange de Séville) et d'autres aliments connus pour inhiber l'activité du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P doit être évitée durant le traitement (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Inducteurs puissants de la CYP3A4 : Il faut éviter d'administrer des inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., des anticonvulsivants [carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne], du millepertuis [*Hypericum perforatum*], de la rifampine, de la rifabutine et de la rifapentine) en concomitance avec AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ. Si AFINITOR doit être administré en concomitance avec un inducteur puissant de la CYP3A4/glycoprotéine P, la réponse clinique du patient doit être surveillée de près. Envisager d'augmenter la dose recommandée d'AFINITOR lorsque ce dernier est administré en concomitance avec des inducteurs puissants de la CYP3A4/glycoprotéine P et qu'il n'est pas possible de recourir à un autre traitement.

Angiomyolipome rénal associé à la STB

Chez les patients atteints d'angiomyolipome rénal associé à la STB devant prendre en concomitance un anticonvulsivant qui est un inducteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4, on doit envisager d'augmenter la dose recommandée d'AFINITOR par paliers de 5 mg ou moins jusqu'à

un maximum de 20 mg/jour. Selon les données pharmacocinétiques, cette dose d'AFINITOR permettrait de rétablir l'ASC dans la plage observée en l'absence d'inducteur. Toutefois, on dispose de données cliniques limitées sur la réalisation de cette adaptation posologique chez les patients atteints d'angiomyolipome rénal recevant un anticonvulsivant connu comme étant un inducteur puissant de la CYP3A4. Si le patient cesse de prendre l'anticonvulsivant qui est un inducteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4, on ramènera la dose d'AFINITOR à celle qui était administrée avant l'intégration de l'anticonvulsivant.

ASCG associé à la STB

Chez les patients atteints d'un ASCG qui prennent ce type de médicament en concomitance avec l'évérolimus au début du traitement, on pourrait devoir augmenter la dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ en vue d'obtenir des concentrations sanguines minimales se situant entre 5 et 15 ng/mL. On pourra accroître la dose quotidienne de 2,5 mg toutes les 2 semaines dans le cas d'AFINITOR et de 2 mg toutes les 2 semaines dans le cas d'AFINITOR DISPERZ (voir les sections **Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Chez les patients atteints d'un ASCG associé à la STB qui ne prennent pas d'inducteurs puissants en concomitance au début du traitement par l'évérolimus, une dose accrue d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ peut être requise si un inducteur puissant est ajouté. Doubler la dose quotidienne d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ et évaluer la tolérabilité. Déterminer la concentration minimale d'évérolimus 2 semaines après avoir doublé la dose. Au besoin, augmenter ensuite la dose par paliers de 1 à 4 mg pour maintenir la concentration minimale cible (voir la section **Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB**).

Crises épileptiques associées à la STB

Chez les patients présentant des crises épileptiques associées à la STB qui reçoivent en concomitance des inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne [des antiépileptiques inducteurs d'enzymes]) au début du traitement par l'évérolimus, il faut augmenter la dose initiale d'AFINITOR DISPERZ pour obtenir des concentrations minimales de 5 à 15 ng/mL (voir les recommandations énoncées au Tableau 16). Au besoin, augmenter ensuite la dose par paliers de 1 à 4 mg pour maintenir la concentration minimale cible (voir les sections **Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Si les patients présentant des crises épileptiques associées à la STB ne reçoivent pas en concomitance des inducteurs puissants au début du traitement par AFINITOR DISPERZ, une dose accrue d'AFINITOR DISPERZ peut être requise si un inducteur puissant est ajouté. Doubler la dose quotidienne d'AFINITOR DISPERZ et évaluer la tolérabilité. Mesurer la concentration minimale d'évérolimus 2 semaines après avoir doublé la dose. Au besoin, augmenter ensuite la dose par paliers de 1 à 4 mg pour maintenir la concentration minimale cible (voir la section **Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB**).

ASCG et/ou crises épileptiques associées à la STB

L'ajout en concomitance d'un autre inducteur puissant de la CYP3A4 peut ne pas nécessiter une autre adaptation posologique. Déterminer la concentration minimale d'évérolimus 2 semaines après avoir commencé à administrer l'autre inducteur. Au besoin, augmenter la dose par paliers de 1 à 4 mg pour maintenir la concentration minimale cible (voir la section **Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB**).

L'arrêt de l'un des inducteurs puissants de la CYP3A4 peut ne pas nécessiter une autre adaptation posologique. Déterminer la concentration minimale d'évérolimus 2 semaines après avoir cessé d'administrer l'un des inducteurs puissants de la CYP3A4 (voir la section **Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB**). Si tous les inducteurs puissants sont retirés, imposer une période d'élimination d'au moins 5 jours (délai raisonnable pour inverser de manière importante l'effet d'induction des enzymes) avant de rétablir la dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ qui était utilisée avant l'instauration du traitement par l'inducteur puissant de la CYP3A4. Déterminer la concentration minimale d'évérolimus environ 2 semaines plus tard (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, TNE au stade avancé, néphrocarcinome métastatique, et angiomyolipome rénal associé à la STB

Posologie recommandée et adaptation posologique

Pour le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, des TNE au stade avancé, du néphrocarcinome métastatique et de l'angiomyolipome rénal associé à la STB, la dose recommandée d'AFINITOR est de 10 mg, une fois par jour.

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif : Le traitement par AFINITOR et l'exémestane doit se poursuivre tant qu'on observe un bienfait sur le plan clinique ou jusqu'à ce qu'un effet toxique inacceptable se manifeste.

TNE au stade avancé et néphrocarcinome métastatique : Le traitement par AFINITOR doit se poursuivre tant qu'on observe un bienfait sur le plan clinique ou jusqu'à ce qu'un effet toxique inacceptable se manifeste.

Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville : On ne connaît pas la durée optimale du traitement par AFINITOR.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Aucune modification de la dose n'est nécessaire (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Populations particulières et états pathologiques**, **Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans) :

L'emploi d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ est déconseillé chez les enfants atteints d'angiomyolipome rénal associé à la STB.

Insuffisance rénale :

L'emploi d'AFINITOR chez des patients ayant une fonction rénale altérée n'a pas fait l'objet d'études. Cependant, étant donné que la contribution des reins au métabolisme et à la clairance d'AFINITOR est minimale (< 5 % au total), aucune modification de la dose n'est recommandée (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

Insuffisance hépatique :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) – La dose recommandée est de 7,5 mg par jour; la dose peut être réduite à 5 mg si elle n'est pas bien tolérée.
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) – La dose recommandée est de 5 mg par jour; la dose peut être réduite à 2,5 mg si elle n'est pas bien tolérée
- Insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) – Si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques, une dose de 2,5 mg par jour peut être administrée, mais ne doit pas être dépassée.

Il faut procéder à des adaptations posologiques si l'état hépatique du patient (classe de Child-Pugh) change pendant le traitement.

Dose oubliée

AFINITOR peut être administré jusqu'à 6 heures après l'heure à laquelle il est habituellement pris. Si plus de 6 heures se sont écoulées, il faut omettre la dose ce jour-là. Le lendemain, prendre AFINITOR à l'heure prévue. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

Administration**AFINITOR**

Les comprimés AFINITOR doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Il ne faut pas les mâcher ni les écraser.

ASCG et/ou crises épileptiques associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville**Posologie recommandée et adaptation posologique**

La dose doit être individualisée en fonction de la surface corporelle (en m²), calculée au moyen de la formule de Dubois².

Il peut être nécessaire d'adapter la posologie dans le but d'atteindre les concentrations minimales cibles d'évérolimus et, par la suite, d'obtenir l'effet thérapeutique optimal à l'intérieur de cette

² Surface corporelle = (W^{0,425} x H^{0,725}) x 0,007184 (poids (W) en kilogrammes et taille (H) en centimètres)

plage. Les doses tolérées et efficaces varient d'un patient à un autre. La prise concomitante d'antiépileptiques peut influencer sur le métabolisme de l'évérolimus et contribuer à cette variabilité (voir les sections **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB**).

Dose initiale et concentrations minimales cibles pour le traitement de l'ASCG associé à la STB

La dose quotidienne recommandée pour l'amorce d'un traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB est de 4,5 mg/m², arrondie à la teneur la plus proche offerte d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ. On peut assortir différentes teneurs d'AFINITOR pour obtenir la dose souhaitée. De même, on peut assortir différentes teneurs d'AFINITOR DISPERZ pour constituer la dose requise. Cependant, on ne doit **pas** mélanger les deux formes pharmaceutiques pour constituer la dose requise.

On veillera à régler la dose du médicament de façon à atteindre des concentrations minimales d'évérolimus se situant entre 5 et 15 ng/mL, selon la tolérance du patient.

Dose initiale et concentrations minimales cibles en présence de crises épileptiques associées à la STB

La dose quotidienne recommandée pour instaurer le traitement par AFINITOR DISPERZ chez les patients présentant des crises épileptiques associées à la STB est présentée au Tableau 16. La dose initiale doit être arrondie à la teneur la plus proche d'AFINITOR DISPERZ. On peut assortir différentes teneurs d'AFINITOR DISPERZ pour constituer la dose requise. On doit régler la dose de façon à atteindre des concentrations minimales se situant entre 5 et 15 ng/mL.

Tableau 16 Dose initiale d'AFINITOR DISPERZ dans le traitement de la STB avec crises épileptiques réfractaires

Âge	Dose initiale sans administration concomitante d'un inducteur de la CYP3A4/glycoprotéine P	Dose initiale avec administration concomitante d'un inducteur de la CYP3A4/glycoprotéine P
< 6 ans	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥ 6 ans	5 mg/m ²	8 mg/m ²

AFINITOR DISPERZ est la seule forme pharmaceutique qui doit être utilisée pour le traitement des patients présentant des crises épileptiques associées à la STB.

Adaptation posologique pour le traitement de l'ASCG (AFINITOR et AFINITOR DISPERZ) et/ou des crises épileptiques (AFINITOR DISPERZ) associées à la STB

On doit adapter une dose individualisée en augmentant la dose d'évérolimus par paliers de 1 à 4 mg afin d'atteindre la concentration minimale cible pour une réponse clinique optimale. L'adaptation posologique doit être planifiée en fonction de l'efficacité, de l'innocuité, des

médicaments concomitants et de la concentration minimale courante. L'adaptation d'une dose individualisée peut être basée sur de simples proportions :

Nouvelle dose d'évérolimus = dose courante d'évérolimus x (concentration cible/concentration courante)

Il faudrait ensuite évaluer la concentration minimale 1 à 2 semaines après avoir apporté ce changement de dose.

Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB

Chez les patients traités pour un ASCG et/ou pour des crises épileptiques associées à la STB, on **devra** exercer une surveillance des concentrations sanguines globales d'évérolimus. Une épreuve biologique validée spécifique de l'évérolimus (p. ex., le couplage chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse) doit être utilisée. Dans la mesure du possible, on aura recours à la même épreuve et au même laboratoire pour assurer la surveillance thérapeutique du médicament pendant toute la durée du traitement.

Les concentrations sanguines minimales globales d'évérolimus doivent être évaluées environ 1 à 2 semaines après l'administration de la dose initiale, après une adaptation posologique, après un changement de forme pharmaceutique (entre AFINITOR et AFINITOR DISPERZ), après l'amorce ou la modification d'un traitement concomitant par un inducteur ou un inhibiteur de la CYP3A4/glycoprotéine P (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) ou après un changement de l'état hépatique (classe de Child-Pugh) (voir la section **Posologie recommandée et adaptation posologique, Insuffisance hépatique** ci-dessous et la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Surveillance à long terme de la posologie

Chez les patients présentant un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB, une fois qu'une dose stable est atteinte, on surveillera les concentrations minimales tous les 3 à 6 mois chez les patients dont la surface corporelle change ou tous les 6 à 12 mois chez ceux dont la surface corporelle demeure stable, et ce, pendant toute la durée du traitement.

Passage d'une forme pharmaceutique à l'autre

Les deux formes pharmaceutiques (AFINITOR et AFINITOR DISPERZ) **ne sont pas** interchangeables. On ne doit pas mélanger les deux formes pharmaceutiques pour constituer la dose requise. Il faut utiliser invariablement la même forme pharmaceutique, comme il convient pour l'indication traitée (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Surveillance du volume de l'ASCG chez les patients traités par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ

On doit mesurer le volume de l'ASCG environ 3 mois après le début du traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ, et périodiquement par la suite. Dans le cadre des essais cliniques de phase II et de phase III, le volume tumoral a été évalué au début de l'étude, au 3^e mois, au 6^e mois, puis tous les 6 mois. On ne connaît ni le schéma optimal de surveillance ni la durée optimale du traitement par AFINITOR, mais selon les données issues d'un examen indépendant centralisé réalisé au cours de l'essai de phase III, une progression de l'ASCG a été constatée chez 13 des 111 patients, environ 8 à 56 mois après le début du traitement par AFINITOR. Six patients chez qui l'ASCG a évolué pendant le traitement par AFINITOR ont poursuivi ce dernier, car on jugeait qu'il leur apportait des bienfaits cliniques. Aucun patient n'a

dû subir une intervention chirurgicale visant l'ASCG au cours de l'étude. Les adaptations posologiques subséquentes devront tenir compte des variations du volume tumoral, des concentrations sanguines minimales correspondantes et de la tolérance du patient. Une réponse thérapeutique a été observée à des concentrations minimales d'à peine 2 ng/mL; par conséquent, l'augmentation de la dose du médicament ne sera plus nécessaire dès l'obtention d'un degré d'efficacité acceptable du traitement.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique :

Patients ≥ 18 ans ayant un ASCG associé à la STB

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) – 75 % de la dose calculée en fonction de la surface corporelle (arrondie à la teneur la plus proche)
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) – 50 % de la dose calculée en fonction de la surface corporelle (arrondie à la teneur la plus proche)
- Insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) – Emploi non recommandé

Patients ≥ 18 ans ayant des crises épileptiques associées à la STB

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) – 75 % de la dose calculée en fonction de la surface corporelle (arrondie à la teneur la plus proche)
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) – 50 % de la dose calculée en fonction de la surface corporelle (arrondie à la teneur la plus proche)
- Insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) – emploi non recommandé

Patients < 18 ans

L'emploi d'AFINITOR et d'AFINITOR DISPERZ est déconseillé chez les patients de moins de 18 ans ayant un ASCG ou des crises épileptiques associées à la STB et une insuffisance hépatique concomitante.

Enfants (< 18 ans) :

Les recommandations posologiques à l'égard des enfants porteurs d'un ASCG vont dans le même sens que celles qui sont formulées pour la population adulte.

Les recommandations posologiques pour les enfants de 6 ans ou plus ayant des crises épileptiques associées à la STB vont dans le même sens que celles qui sont formulées pour la population adulte. La dose initiale d'AFINITOR DISPERZ recommandée pour les patients âgés de moins de 6 ans et les patients de 6 ans ou plus est présentée au Tableau 16.

L'emploi d'AFINITOR et d'AFINITOR DISPERZ est déconseillé chez les patients de moins de 18 ans atteints d'un ASCG ayant une insuffisance hépatique, quel qu'en soit le grade. L'emploi d'AFINITOR DISPERZ est déconseillé chez les patients de moins de 18 ans ayant des crises épileptiques associées à la STB et une insuffisance hépatique, quel qu'en soit le grade (voir la section **Insuffisance hépatique** ci-dessus).

Dose oubliée

AFINITOR et AFINITOR DISPERZ peuvent être administrés jusqu'à 6 heures après l'heure à laquelle ils sont habituellement pris. Si plus de 6 heures se sont écoulées, il faut omettre la dose ce jour-là. Le lendemain, prendre AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ à l'heure prévue. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

Administration

ASCG associé à la STB

AFINITOR

Les comprimés AFINITOR doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Il ne faut pas les mâcher ni les écraser.

ASCG et/ou crises épileptiques associées à la STB

AFINITOR DISPERZ

Les comprimés AFINITOR DISPERZ pour suspension orale doivent être administrés sous forme de suspension seulement; ils ne doivent pas être avalés entiers, mâchés ou écrasés. On peut préparer la suspension dans une seringue pour administration orale ou un petit verre à boire. Il est important de veiller à ce que la dose complète soit administrée.

La suspension doit être administrée immédiatement après avoir été préparée. Jeter la suspension si elle n'est pas administrée dans les 60 minutes suivant sa préparation. N'utiliser que de l'eau pour préparer la suspension.

Des instructions complètes et illustrées sur l'emploi du comprimé pour suspension orale sont présentées à la **Partie III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**.

Utilisation d'une seringue pour administration orale :

- Mettre la dose prescrite d'AFINITOR DISPERZ dans une seringue de 10 mL. Ne pas dépasser un total de 10 mg par seringue. Si des doses plus élevées sont requises, utiliser une seringue supplémentaire. Ne pas briser ni écraser les comprimés.
- Prélever environ 5 mL d'eau et 4 mL d'air dans la seringue.
- Placer la seringue remplie dans un contenant (extrémité pointant vers le haut) durant 3 minutes, jusqu'à ce que les comprimés AFINITOR DISPERZ soient en suspension.
- Inverser doucement la seringue 5 fois immédiatement avant l'administration.

- Après avoir administré la suspension préparée, prélever environ 5 mL d'eau et 4 mL d'air dans la même seringue et en agiter doucement le contenu en la faisant tourner afin de mettre en suspension les particules restantes. Administrer tout le contenu de la seringue.

Utilisation d'un petit verre à boire :

- Mettre la dose prescrite d'AFINITOR DISPERZ dans un petit verre à boire (pouvant contenir 100 mL au maximum) contenant environ 25 mL d'eau. Ne pas dépasser un total de 10 mg d'AFINITOR DISPERZ par verre. Si des doses plus élevées sont requises, utiliser un verre supplémentaire. Ne pas briser ni écraser les comprimés.
- Laisser reposer 3 minutes, temps nécessaire à la suspension.
- Remuer doucement le contenu avec une cuillère immédiatement avant de le boire.
- Après avoir bu la suspension préparée, mettre 25 mL d'eau dans le verre et remuer avec la même cuillère afin de mettre en suspension les particules restantes. Boire tout le contenu du verre.

Passage d'une forme pharmaceutique à l'autre

Les deux formes pharmaceutiques (AFINITOR et AFINITOR DISPERZ) ne sont **pas** interchangeables. On ne doit pas mélanger les deux formes pharmaceutiques pour constituer la dose requise. Il faut utiliser une forme pharmaceutique ou l'autre.

Au moment de passer d'une forme pharmaceutique à l'autre, on modifiera la dose en fonction de la teneur la plus proche, en milligrammes, de la nouvelle forme choisie, et on évaluera les concentrations minimales d'évérolimus environ 2 semaines après le changement (voir la section **Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB** ci-dessus).

SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Au cours d'études sur l'animal, le potentiel de toxicité aiguë de l'évérolimus s'est révélé faible. Après l'administration d'une dose unique de 2000 mg/kg (test d'établissement des limites) par voie orale, aucun décès ni toxicité grave n'a été observé chez la souris ou le rat.

Très peu de cas de surdosage ont été signalés chez l'être humain. L'administration de doses uniques pouvant atteindre 70 mg a entraîné une tolérabilité aiguë acceptable.

Aucun traitement précis n'est recommandé en cas de surdosage d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ. Il convient d'appliquer des mesures générales visant à maintenir les fonctions vitales, y compris l'étroite surveillance des signes vitaux et l'observation du patient.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'évérolimus est un inhibiteur ciblant la kinase mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) ou plus précisément le mTORC1 (complexe 1 de la cible mammalienne de la rapamycine). La mTOR est une sérine-thréonine kinase essentielle qui joue un rôle central dans la régulation de la croissance, de la prolifération et de la survie cellulaires. La régulation du mTORC1 est complexe, car elle est modulée par des mitogènes, des facteurs de croissance et la quantité d'énergie et de nutriments disponible. Régulateur essentiel de la synthèse protéinique globale, le mTORC1 est situé en aval dans la voie PI3K-AKT, voie qui montre un dysfonctionnement dans la majorité des cancers touchant l'être humain. Compte tenu du rôle central que joue le mTORC1 dans la régulation, il a été montré que son inhibition par l'évérolimus réduit la prolifération cellulaire, la glycolyse et l'angiogenèse dans les tumeurs solides *in vivo*, grâce à une action antitumorale directe sur les cellules et à une inhibition du compartiment stromal de la tumeur.

L'activation de la voie mTOR est un changement adaptatif déterminant de la résistance endocrinienne dans le cancer du sein. Différentes voies de transduction des signaux sont activées afin d'échapper à l'effet du traitement endocrinien. L'une d'elles – la voie P13K/Akt/mTOR – est constitutivement activée dans les cellules de cancer du sein résistantes aux inhibiteurs de l'aromatase et privées depuis longtemps d'œstrogènes. Dans les modèles *in vitro* de cellules de cancer du sein, il est possible d'inverser la résistance aux inhibiteurs de l'aromatase due à l'action d'Akt en administrant ces derniers avec de l'évérolimus.

Chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), un trouble génétique, l'inactivation des gènes *TSC1* ou *TSC2* par mutation conduit à la formation d'hamartomes dans de multiples organes ainsi qu'à des crises épileptiques. Dans les modèles animaux de la STB, l'évérolimus semble avoir des effets inhibiteurs sur la phosphorylation des substrats de la mTOR (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Pharmacodynamie/lien exposition-réponse

Lien exposition-réponse : On a observé une corrélation modérée entre la diminution de la phosphorylation de 4E-BP1 (p4E-BP1) dans le tissu tumoral et la C_{\min} sanguine moyenne à l'état d'équilibre après l'administration quotidienne de 5 ou de 10 mg d'évérolimus. D'autres données portent à croire que l'inhibition de la phosphorylation de la kinase S6 est très sensible à l'inhibition de la mTOR par l'évérolimus. Après l'administration d'une dose quotidienne de 10 mg, on constate une inhibition complète de la phosphorylation d'eIF-4G à toutes les valeurs de C_{\min} .

Électrophysiologie cardiaque : L'évérolimus a fait l'objet d'une étude d'évaluation électrocardiographique avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo et comparateur actif, avec permutation chez 64 sujets sains qui ont reçu une seule dose d'évérolimus de 20 mg ou de 50 mg.

La différence moyenne maximale ajustée en fonction du placebo par rapport au placebo dans l'intervalle QTcF [QTcF = QT/RR^{0,33}] était de 4,15 ms (IC à 90 % 2,33; 5,97) dans le groupe 20 mg et de 4,26 ms (IC à 90 % 2,45, 6,07) dans le groupe 50 mg, les deux mesures ayant été effectuées 12 heures après l'administration. Les effets d'une administration répétée n'ont pas été étudiés.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration d'AFINITOR à des porteurs de tumeurs solides au stade avancé, les concentrations maximales d'évérolimus sont atteintes de 1 à 2 heures après l'administration d'une dose de 5 à 70 mg par voie orale, à jeun ou après une collation légère sans matières grasses. La C_{max} est proportionnelle à la dose lorsque le médicament est administré à raison de 5 à 10 mg par jour. Lors de l'administration de doses uniques de 20 mg et plus, l'augmentation de la C_{max} n'est pas tout à fait proportionnelle à la dose; par ailleurs, l'ASC est proportionnelle à la dose entre 5 et 70 mg. L'état d'équilibre a été atteint en 2 semaines avec le schéma posologique quotidien. On a noté une corrélation significative entre l'ASC_{0-τ} et la concentration minimale préalable à l'administration de la dose à l'état d'équilibre sous schéma quotidien.

Tableau 17 Statistiques récapitulatives des principaux paramètres pharmacocinétiques de l'évérolimus relevés durant l'essai pivot de phase III

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	C _{min} (ng/mL)	ASC _{0-τ} (ng.h/mL)	CL/F (L/h)	CL/F (L/h/m ²)
Jour 1 (n = 13)	68,1 ± 29,8	1 (1-2)	7,9 ± 3,4	455,0 ± 168,5	–	–
CV	(43,7 %)		(43,3 %)	(37,0 %)		
Jour 15 (n = 12)	76,7 ± 39,3	1 (1-5)	19,8 ± 12,3	729,1 ± 262,7	15,4 ± 5,3	7,5 ± 2,3
CV	(51,2 %)		(61,8 %)	(36,0 %)	(34,3 %)	(30,1 %)

Effet des aliments : Chez les sujets en bonne santé, la prise d'un repas à teneur élevée en matières grasses a réduit de 22 % l'exposition systémique à AFINITOR à 10 mg (mesurée d'après l'ASC) et abaissé de 54 % le pic sanguin (C_{max}). La prise d'un repas à faible teneur en matières grasses a réduit de 32 % l'ASC et de 42 % la C_{max}. Cependant, les aliments n'ont pas eu d'effet apparent sur le profil de concentration-temps de la phase d'élimination.

Biodisponibilité relative des comprimés pour suspension orale : Au cours des études de biodisponibilité comparative, la C_{max} de l'évérolimus associée au comprimé pour suspension orale, administré sous forme de suspension dans de l'eau, était moins élevée que celle des comprimés intacts d'évérolimus (la C_{max} des comprimés pour suspension orale correspondait à 64 % à 80 % de celle des comprimés intacts d'évérolimus). De plus, l'ASC_{0-∞} des comprimés d'évérolimus pour suspension orale était de 86 % à 91 % celle des comprimés intacts d'évérolimus. De même, l'ASC_{0-72h} s'établissait à 86 % à 90 % de celle des comprimés intacts d'évérolimus. Cependant, les concentrations minimales (C_{min}) prédites de l'évérolimus à l'état d'équilibre après l'administration quotidienne étaient semblables pour les deux préparations (voir les **Tableaux 31 et 32, ESSAIS CLINIQUES, Études de biodisponibilité comparative**).

Distribution : Le rapport entre les concentrations sanguine et plasmatique d'évérolimus, qui est dépendant de la concentration entre 5 et 5000 ng/mL, est de 17 à 73 %. La quantité d'évérolimus confiné dans le plasma est d'environ 20 % aux concentrations sanguines observées chez les patients cancéreux recevant AFINITOR à raison de 10 mg/jour. Le taux de fixation de l'évérolimus aux protéines plasmatiques est d'environ 74 %, tant chez les sujets en bonne santé que chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée.

À la suite de son administration par voie intraveineuse chez le rat, l'évérolimus a traversé la barrière hémato-encéphalique de façon proportionnelle à la dose, mais non linéaire, ce qui suggère la saturation d'une pompe à efflux située à la barrière hémato-encéphalique. La pénétration de l'évérolimus dans le cerveau a également été démontrée chez des rats recevant le médicament par voie orale.

Biotransformation/Métabolisme : L'évérolimus est un substrat de l'isoenzyme CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Administré par voie orale chez l'être humain, il est le principal composé en circulation dans le sang. On a décelé 6 métabolites importants de l'évérolimus dans le sang humain, dont 3 métabolites monohydroxylés, 2 produits à cycle ouvert formés par hydrolyse et 1 conjugué phosphatidylcholine de l'évérolimus. Ces métabolites ont également été observés chez les espèces animales utilisées dans les études de toxicité et ils ont présenté une activité environ 100 fois plus faible que celle de l'évérolimus lui-même. Par conséquent, on estime que c'est la substance mère qui exerce la plus grande partie de l'activité pharmacologique globale.

Élimination : Aucune étude n'a été menée sur l'élimination de l'évérolimus administré chez des patients cancéreux; toutefois, il existe des données recueillies chez des patients greffés. Après l'administration d'une dose unique d'une association composée d'évérolimus radiomarqué et de cyclosporine, 80 % des produits radioactifs ont été retrouvés dans les fèces et 5 %, dans l'urine sur une période de 10 jours. La molécule mère n'a été décelée ni dans l'urine, ni dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Chez les patients atteints d'un ASCG associé à la STB qui reçoivent AFINITOR, les moyennes géométriques de la C_{min} normalisées en fonction de la dose en mg/m^2 ont été 54 % et 40 % plus faibles chez les enfants de moins de 10 ans et chez ceux âgés de 10 à 18 ans, respectivement, que celles enregistrées chez les adultes (> 18 ans), ce qui laisse entendre que la clairance de l'évérolimus a été plus élevée chez les enfants que chez les adultes après normalisation en fonction de la surface corporelle. La posologie chez l'enfant sera établie en fonction de la surveillance thérapeutique du médicament (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville, Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG**).

Chez les patients ayant des crises épileptiques associées à la STB recevant AFINITOR DISPERZ, on a observé une tendance vers une C_{min} normalisée en fonction de la dose (en mg/m^2) plus faible chez les patients plus jeunes. La médiane de la C_{min} normalisée en fonction de la dose en mg/m^2 a été plus faible dans les groupes d'âges plus jeunes (< 6 ans), ce qui indique que la clairance de l'évérolimus (normalisée en fonction de la surface corporelle) a été plus élevée chez les patients plus jeunes (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Tableau 16**).

Personnes âgées : Dans une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients cancéreux, aucun effet significatif de l'âge (27 à 85 ans) sur la clairance orale (CL/F : 4,8 à 54,5 litres/heure) de l'évérolimus n'a été observé.

Sexe : Selon des analyses des données sur l'efficacité et l'innocuité obtenues dans des sous-groupes d'hommes et de femmes, il n'est pas nécessaire de modifier la dose en fonction du sexe du patient.

Race : La clairance orale (CL/F) est similaire chez les patients cancéreux japonais et caucasiens dont la fonction hépatique est comparable. Selon une analyse pharmacocinétique de population, la clairance orale (CL/F) est supérieure de 20 % en moyenne chez les patients de race noire ayant subi une greffe.

Insuffisance hépatique : L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'AFINITOR a été évalué au cours de 2 études indépendantes sur l'administration d'une dose unique par voie orale chez des volontaires adultes. Une étude visait à comparer la pharmacocinétique de l'évérolimus chez 8 volontaires atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et 8 volontaires ayant une fonction hépatique normale. Par rapport à la valeur observée chez les volontaires normaux, l'exposition ($ASC_{0-\infty}$) a augmenté de 2,2 fois chez les volontaires atteints d'insuffisance hépatique modérée. La deuxième étude a été menée chez 7 volontaires atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), 8 volontaires atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), 6 volontaires atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) et 13 volontaires ayant une fonction hépatique normale. Par rapport aux valeurs obtenues chez les volontaires normaux, l'exposition ($ASC_{0-\infty}$) a augmenté de 1,6 fois, de 3,3 fois et de 3,6 fois chez les volontaires atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement. Des simulations d'études de la pharmacocinétique de doses multiples appuient les recommandations posologiques en cas d'insuffisance hépatique, selon la classe de Child-Pugh. Une adaptation posologique est recommandée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les recommandations posologiques reposent sur les résultats combinés des deux études (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale : Dans une analyse pharmacocinétique de population effectuée chez 170 patients atteints de cancer à un stade avancé, aucun effet significatif de la clairance de la créatinine (25 à 178 mL/min) n'a été observé sur la clairance orale (CL/F) de l'évérolimus. Une insuffisance rénale apparue après une greffe (clairance de la créatinine entre 11 et 107 mL/min) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'évérolimus chez les patients greffés.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver le produit à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Garder le médicament en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

On ne connaît pas l'étendue de l'absorption de l'évérolimus résultant d'une exposition topique. Par conséquent, on conseille aux soignants d'éviter le contact avec les suspensions d'AFINITOR DISPERZ. Bien se laver les mains avant et après la préparation de la suspension.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés

Les comprimés AFINITOR (évérolimus) sont de forme oblongue, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, non sécables et avec un bord biseauté. Ils sont offerts en 4 teneurs : 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg.

2,5 mg :

Les comprimés portent l'inscription « LCL » d'un côté et « NVR » de l'autre.

5 mg :

Les comprimés portent l'inscription « 5 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

7,5 mg :

Les comprimés portent l'inscription « 7P5 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

10 mg :

Les comprimés portent l'inscription « UHE » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Ingrédients non médicinaux

Crospovidone, hydroxytoluène butylé, hypromellose, lactose anhydre, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Les comprimés AFINITOR dosés à 2,5, à 5 et à 10 mg sont offerts en plaquettes alvéolées (10 alvéoles par plaquette, 3 plaquettes par boîte).

Les comprimés AFINITOR dosés à 7,5 mg sont offerts en plaquettes alvéolées (7 alvéoles par plaquette, 4 plaquettes par boîte).

Comprimés pour suspension orale

Les comprimés AFINITOR DISPERZ pour suspension orale sont de forme ronde, plats, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, non sécables et avec un bord biseauté. Ils sont offerts en 3 teneurs : 2 mg, 3 mg et 5 mg.

2 mg :

Les comprimés portent l'inscription « D2 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

3 mg :

Les comprimés portent l'inscription « D3 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

5 mg :

Les comprimés portent l'inscription « D5 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Ingrédients non médicinaux

Cellulose microcristalline, crospovidone, hydroxytoluène butylé, hypromellose, lactose monohydraté, mannitol, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Les comprimés pour suspension orale AFINITOR DISPERZ dosés à 2, à 3 et à 5 mg sont offerts en plaquettes alvéolées (10 alvéoles par plaquette, 3 plaquettes par boîte).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

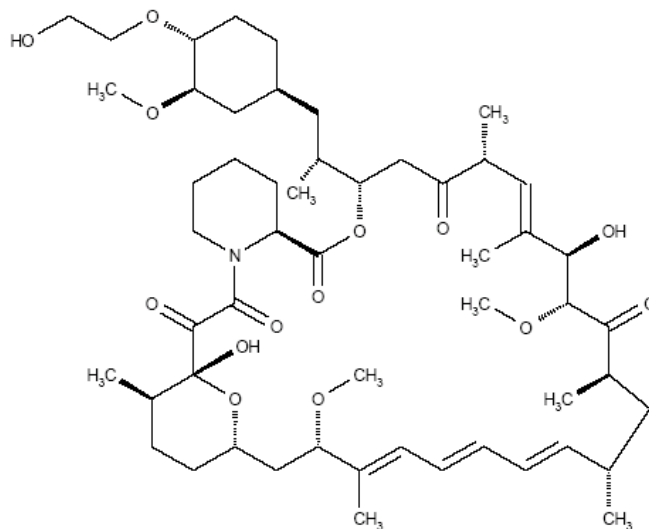
Dénomination commune : Évérolimus

Nom chimique : (1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-dihydroxy-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyéthoxy)-3-méthoxycyclohexyl]-1-méthyléthyl]-19,30-diméthoxy-15,17,21,23,29,35-hexaméthyl-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tétraène-2,3,10,14,20-pentone

Formule moléculaire : C₅₃H₈₃NO₁₄

Masse moléculaire : 958,2

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : Poudre blanche à blanchâtre

Solubilité : La substance pharmaceutique est pratiquement insoluble dans l'eau, mais soluble dans les solvants organiques.

pH : Comme la solubilité de la substance pharmaceutique dans l'eau est très faible (< 0,01 %), le pH d'une solution aqueuse n'a pas été déterminé. Le pH mesuré d'une suspension à partir de plusieurs lots à 0,1 % dans une solution aqueuse de nitrate de potassium (KNO₃) à 1 % se situe entre 4 et 6.

Constante de dissociation d'un acide (pKa) : La pKa n'a pu être établie (composé neutre).

Coefficient de partage : Le coefficient de partage n'a pu être établi en raison de la faible solubilité de l'évérolimus, stabilisé au moyen de BHT dans l'eau et dans des tampons aqueux.

Point de fusion : Ne s'applique pas, car la substance pharmaceutique est amorphe.

ESSAIS CLINIQUES

Études d'innocuité et d'efficacité

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif

Étude Y2301 (BOLERO-2)

Une étude multinationale, multicentrique, de phase III, à double insu et avec répartition aléatoire visant à comparer le traitement associant AFINITOR et l'exémestane à un traitement associant un placebo et l'exémestane a été menée chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs d'œstrogènes positifs et gène HER2-neu/non amplifié au stade avancé, présentant une récurrence ou une progression de la maladie après un traitement antérieur par le létrozole ou l'anastrozole.

On a défini comme suit la maladie réfractaire aux inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase (INSA) :

- une récurrence survenant au cours d'un traitement adjuvant par le létrozole ou l'anastrozole ou dans les 12 mois suivant la fin de ce traitement;
- ou
- une progression de la maladie survenant au cours d'un traitement par le létrozole ou l'anastrozole pour un cancer du sein localement avancé ou métastatique, ou au cours du mois suivant la fin de ce traitement.

Exception faite de l'utilisation antérieure d'exémestane ou d'inhibiteurs de mTOR, il n'y avait aucune restriction quant au dernier traitement anticancéreux reçu avant la répartition aléatoire. Les patientes pouvaient avoir reçu ou non une seule chimiothérapie dans le contexte d'une maladie au stade avancé. La récurrence ou la progression de la maladie après le dernier traitement reçu avant la répartition aléatoire devait être documentée, mais il n'était pas nécessaire que le dernier traitement reçu ait été le létrozole ou l'anastrozole.

Après avoir été réparties au hasard selon un rapport 2:1, les patientes ont reçu AFINITOR (10 mg/jour) ou un placebo apparié, en plus de l'exémestane (25 mg/jour) en mode ouvert. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la sensibilité documentée à l'hormonothérapie antérieure (oui ou non) et en fonction de la présence de métastases viscérales (oui ou non). La sensibilité à l'hormonothérapie antérieure a été définie comme (1) un bienfait clinique documenté (réponse complète [RC], réponse partielle [RP], stabilisation de la maladie \geq 24 semaines) après au moins une hormonothérapie antérieure dans un contexte avancé ou (2) au moins 24 mois d'hormonothérapie adjuvante avant la récurrence.

Le paramètre principal d'évaluation de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée selon les critères RECIST 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), d'après l'évaluation de l'investigateur (radiologie locale). Les analyses de confirmation de la SSP se sont fondées sur une évaluation radiologique centralisée indépendante menée à l'insu.

La survie globale (SG) était le paramètre secondaire clé. Parmi les autres paramètres secondaires figuraient le taux de réponse globale, le taux de bienfait clinique, l'innocuité, la modification de

la qualité de vie (QdV) [questionnaire EORTC QLQ-C30] et le temps écoulé avant la détérioration de l'indice de performance ECOG.

Au total, 724 patientes ont été réparties au hasard dans les groupes AFINITOR-exémestane (n = 485) ou placebo-exémestane (n = 239). Les deux groupes de traitement étaient généralement équilibrés sur le plan des caractéristiques démographiques initiales, du fardeau tumoral, des caractéristiques de la maladie et des antécédents de traitements antinéoplasiques antérieurs (voir le Tableau 18). Dans l'ensemble, on a jugé que 84 % des patientes avaient été sensibles au traitement endocrinien antérieur. L'âge médian des patientes était de 61 ans (de 28 à 93 ans). Les patientes faisant partie du groupe placebo-exémestane ne sont pas passées à AFINITOR au moment de la progression de la maladie.

Tableau 18 Caractéristiques de la population à l'étude et de la maladie (cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif)

Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	AFINITOR-exémestane N = 485 n (%)	Placebo-exémestane N = 239 n (%)	Toutes les patientes N = 724 n (%)
Catégorie d'âge (ans) (n [%])			
< 65 ans	290 (59,8)	159 (66,5)	449 (62,0)
≥ 65 ans à < 75 ans	123 (25,4)	58 (24,3)	181 (25,0)
≥ 75 ans	72 (14,8)	22 (9,2)	94 (13,0)
Race			
Blanche	361 (74,4)	186 (77,8)	547 (75,6)
Asiatique	98 (20,2)	45 (18,8)	143 (19,8)
Noire	13 (2,7)	3 (1,3)	16 (2,2)
Autre	13 (2,7)	5 (2,1)	18 (2,5)
État actuel de la maladie			
Métastatique	483 (99,6)	239 (100,0)	722 (99,7)
Localement avancée	2 (0,4)	0	2 (0,3)
Foyers métastatiques			
Os	370 (76,3)	184 (77,0)	554 (76,5)
Viscères (sauf SNC)	283 (58,4)	143 (59,8)	426 (58,8)
SNC	6 (1,2)	0	6 (0,8)
Autre	245 (50,5)	137 (57,3)	382 (52,8)
Indice de performance ECOG			
0	293 (60,4)	142 (59,4)	435 (60,1)
1	174 (35,9)	84 (35,1)	258 (35,6)
2	9 (1,9)	7 (2,9)	16 (2,2)
Manquant	9 (1,9)	6 (2,5)	15 (2,1)
Traitement antinéoplasique antérieur			
N'importe quel inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase (INSA)	485 (100)	239 (100)	724 (100)
Hormonothérapie autre que les INSA	281 (57,9)	146 (61,1)	427 (59,0)
Chimiothérapie			
Néoadjuvante/adjuvante	337 (69,5)	156 (65,3)	493 (68,1)
	211 (43,5)	95 (39,7)	306 (42,3)

Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	AFINITOR-exémestane N = 485 n (%)	Placebo-exémestane N = 239 n (%)	Toutes les patientes N = 724 n (%)
Pour une maladie avancée (un traitement)	125 (25,8)	58 (24,3)	183 (25,3)
Autre traitement	38 (7,8)	13 (5,4)	51 (7,0)

Au début de l'étude, 218 patientes (45,2 %) affectées au groupe AFINITOR-exémestane et 130 patientes (54,6 %) affectées au groupe placebo-exémestane, à l'issue de la répartition aléatoire, prenaient un bisphosphonate. Au moment de l'analyse de mise à jour, 251 patientes (52,1 %) du groupe AFINITOR-exémestane et 140 patientes (58,8 %) du groupe placebo-exémestane prenaient un bisphosphonate.

Le paramètre principal de SSP avait été atteint au moment d'une analyse intérimaire planifiée de l'efficacité (suivi médian de 7,6 mois et documentation de 68 % des événements ciblés liés à la SSP). Un bienfait clinique statistiquement significatif a été démontré pour l'association AFINITOR et exémestane en comparaison de l'association placebo et exémestane, soit une SSP médiane 2,4 fois plus longue (médiane : 6,93 mois vs 2,83 mois), dont le résultat a été une diminution de 57 % du risque de progression ou de mortalité (RRI de la SSP = 0,43; IC à 95 %, de 0,35 à 0,54); valeur de $p < 0,0001$ (test de Mantel-Haenszel unilatéral), selon une évaluation effectuée par l'investigateur à l'échelle locale.

Par la suite, l'étude s'est poursuivie à l'insu des investigateurs et des patientes afin de permettre aux données sur la survie globale de venir à maturité. Les résultats à jour sur l'efficacité (exception faite de la survie globale) avec 5 mois additionnels de suivi (suivi médian global de 12,5 mois et documentation de 87 % des événements liés à la SSP ciblés) ont fait ressortir un bienfait clinique significatif pour l'association AFINITOR et exémestane en comparaison de l'association placebo et exémestane, soit une SSP médiane 2,3 fois plus longue (médiane : 7,36 mois vs 3,19 mois), dont le résultat a été une diminution de 56 % du risque de progression ou de mortalité (RRI de la SSP = 0,44; IC à 95 %, de 0,36 à 0,53); valeur de $p < 0,0001$ (test de Mantel-Haenszel unilatéral), selon l'évaluation effectuée par l'investigateur à l'échelle locale (voir le Tableau 19 et la Figure 1).

L'analyse de la SSP fondée sur des examens radiologiques centralisés indépendants étayait ces résultats (voir le Tableau 19).

Aucune différence significative sur le plan clinique ou statistique n'a été observée entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du temps écoulé avant la détérioration de l'indice de performance ECOG (≥ 1 point) et du temps médian écoulé avant la détérioration (≥ 5 %) des scores de domaines du questionnaire QLQ-C30.

Les données sur la survie globale n'étaient pas parvenues à maturité au moment de la seconde analyse intérimaire (8 mois additionnels de suivi) d'après 182 décès observés (représentant 23 % et 29 % des décès de patientes signalés dans les groupes AFINITOR-exémestane et placebo-exémestane, respectivement). Aucune différence liée au traitement statistiquement significative n'a été relevée quant à la survie globale [RRI = 0,77 (IC à 95 %, de 0,57 à 1,04)]. L'analyse

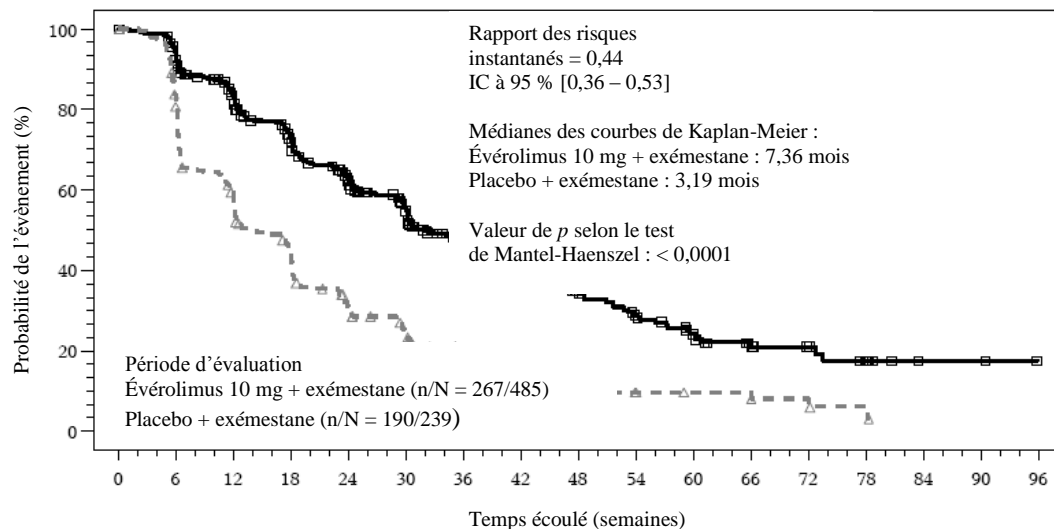
finale de la survie globale est prévue au 398^e décès.

Tableau 19 Résultats sur l'efficacité à un suivi médian de 12,5 mois (cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif)

Analyse	AFINITOR + exémestane N = 485	Placebo + exémestane N = 239	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
Survie sans progression médiane (mois, IC à 95 %)				
Examen radiologique effectué par l'investigateur	7,36 (6,93 à 8,48)	3,19 (2,76 à 4,14)	0,44 (0,36 à 0,53)	< 0,0001
Examen radiologique indépendant	11,01 (9,56 à s.o.)	4,11 (2,83 à 5,55)	0,36 (0,28 à 0,45)	< 0,0001
Meilleure réponse globale (% , IC à 95 %)				
Taux de réponse objective [réponse complète (RC) ou réponse partielle (RP)]	12 % (7,0 à 12,4)	1,3 % (0,3 à 3,6)	-	< 0,0001 ^a
Taux de bienfait clinique (RC ou RP ou maladie stable ≥ 24 semaines)	50,5 % (46,0 à 55,1)	25,5 % (20,1 à 31,5)	-	< 0,0001 ^a

^a Valeur de *p* selon le test exact de Cochran-Mantel-Haenszel faisant appel à une version stratifiée du test de permutation de Cochran-Armitage.

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier relatives à la survie sans progression à un suivi médian de 12,5 mois



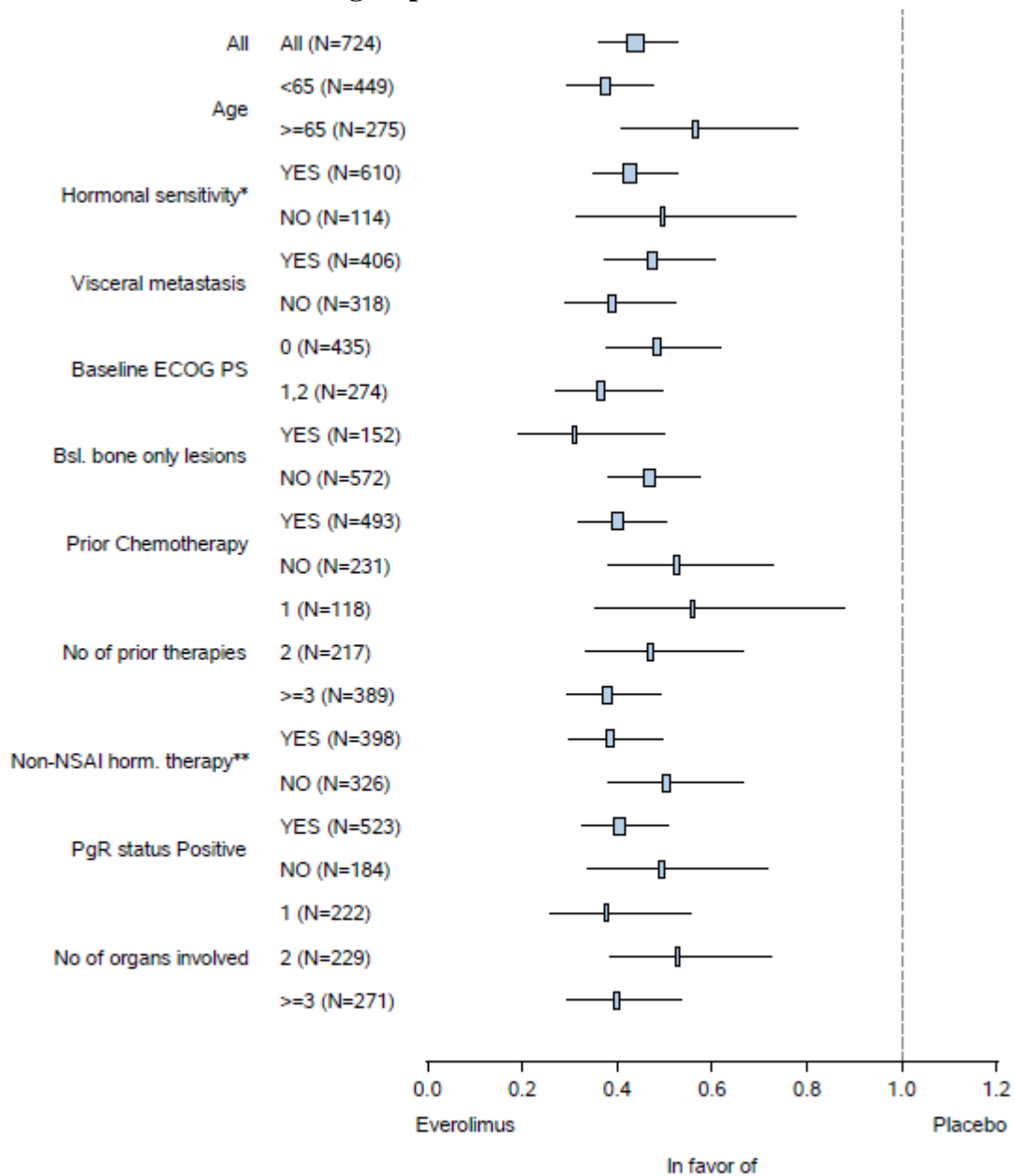
Nombre de patients toujours à risque

Temps écoulé (semaines)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Évériolimus	485	436	365	303	246	188	136	96	64	45	34	21	13	9	2	2	0
Placebo	239	190	131	95	63	45	29	19	12	8	6	6	4	2	0	0	0

Les analyses de sous-groupes exploratoires planifiées de la SSP ont fait ressortir un effet

favorable du traitement pour l'association AFINITOR-exémestane dans l'ensemble des sous-groupes analysés (voir la Figure 2).

Figure 2 Graphique en forêt de la survie sans progression définie par l'investigateur en fonction des sous-groupes



Hazard ratio was obtained using unstratified Cox proportional hazard model.

* sensitivity to prior hormonal therapy

** anti-estrogens, LHRH analogs and progestins

Toutes les patientes	(N = 724)
Âge	< 65 ans (n = 449)
	≥ 65 ans (n = 275)
Sensibilité hormonale*	OUI (n = 610)
	NON (n = 114)
Métastases viscérales	OUI (n = 406)
	NON (n = 318)
Indice de performance ECOG au départ	0 (n = 435)
	1,2 (n = 274)

Lésions osseuses seulement au départ	OUI (n = 152)								
	NON (n = 572)								
Chimiothérapie antérieure	OUI (n = 493)								
	NON (n = 231)								
N ^{bre} de traitements antérieurs	1 (n = 118)								
	2 (n = 217)								
	≥ 3 (n = 389)								
Hormonothérapie ne faisant pas appel aux INSA**	OUI (n = 398)								
	NON (n = 326)								
Récepteur de la progestérone (PR+)	OUI (n = 523)								
	NON (n = 184)								
N ^{bre} d'organes touchés	1 (n = 222)								
	2 (n = 229)								
	≥ 3 (n = 271)								
	0,0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2		
	Évérolimus					Placebo			
	En faveur de								

Le rapport des risques instantanés a été obtenu à l'aide du modèle des risques proportionnels de Cox non stratifié.

* sensibilité au traitement hormonal antérieur

** anti-œstrogènes, analogues LHRH et progestatifs

Tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP)

Étude C2324 (RADIANT-3)

Une étude multicentrique de phase III à double insu et avec répartition aléatoire a été menée dans le but de comparer le traitement par AFINITOR associé aux meilleurs soins d'appoint (MSA) à un placebo associé aux MSA chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) localement avancées ou métastatiques, ayant évolué au cours des 12 mois précédents. La stratification des patients a été effectuée en fonction des antécédents de chimiothérapie cytotoxique (oui/non) et du score de capacité fonctionnelle de l'OMS (0 vs 1 et 2). Le traitement par des analogues de la somatostatine était permis dans le cadre des MSA.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression, évaluée selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.0*) d'après des examens radiologiques réalisés par l'investigateur. Après confirmation de la progression de la maladie par examen radiologique, l'investigateur pouvait lever l'insu : les patients recevant le placebo se voyaient offrir un traitement par AFINITOR administré en mode ouvert. Le taux de passage des patients du placebo au traitement ouvert par AFINITOR a été de 73 % (148/203 patients).

Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient l'innocuité, le taux de réponse objective (réponse complète [RC] ou réponse partielle [RP]) et la survie globale.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans une proportion de 1:1 pour recevoir AFINITOR à 10 mg/jour (n = 207) ou le placebo (n = 203). Les caractéristiques démographiques des patients étaient bien équilibrées (âge médian de 58 ans, 55 % des patients de sexe masculin, 79 % de race blanche).

Tableau 20 Caractéristiques de la population à l'étude et de la maladie (TNEP)

Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	AFINITOR N = 207 n (%)	Placebo N = 203 n (%)	Total N = 410 N (%)
Âge (ans)			
Moyen (écart-type)	57,1 (12,2)	56,2 (11,4)	56,5 (11,8)
Médian (min. et max.)	58,0 23 – 87	57,0 20 - 82	58,0 20 – 87
Groupe d'âge (n [%])			
< 65 ans	146 (70,5)	153 (75,4)	299 (72,9)
≥ 65 ans	61 (29,5)	50 (24,6)	111 (27,1)
Sexe			
Masculin	110 (53,1)	117 (57,6)	227 (55,4)
Féminin	97 (46,9)	86 (42,4)	183 (44,6)
Race			
Blanche	146 (75,4)	166 (81,8)	322 (78,5)
Asiatique	40 (19,3)	34 (16,7)	74 (18,0)
Noire	9 (4,3)	2 (1,0)	11 (2,7)
Autre	2 (1,0)	1 (0,5)	3 (0,7)
Grade histologique			
Bien différencié	170 (82,1)	171 (84,2)	341 (83,2)
Modérément différencié	35 (16,9)	30 (14,8)	65 (15,9)
Inconnu	2 (1,0)	2 (1,0)	4 (1,0)
Score de capacité fonctionnelle de l'OMS			
0	139 (67,1)	133 (65,5)	272 (66,3)
1	62 (30,0)	64 (31,5)	126 (30,7)
2	6 (2,9)	6 (2,9)	12 (2,9)
Traitement antérieur par un analogue de la somatostatine à action prolongée	101 (48,8)	102 (50,2)	203 (49,5)

Cet essai a fait ressortir une amélioration significative sur le plan statistique de la SSP (durée médiane de 11,0 mois comparativement à 4,6 mois), résultant en une réduction du risque de 65 % sur le plan de la SSP définie par l'investigateur (RRI : 0,35; IC à 95 % : 0,27, 0,45; $p < 0,0001$ – voir le Tableau 21 et la Figure 3). L'amélioration de la SSP a été observée dans tous les sous-groupes de patients, sans égard à l'emploi antérieur d'analogues de la somatostatine. Les résultats relatifs à la SSP obtenus au moyen d'examen radiologiques réalisés par l'investigateur, d'examen radiologiques centralisés et d'examen radiologiques validés figurent au Tableau 21 ci-dessous.

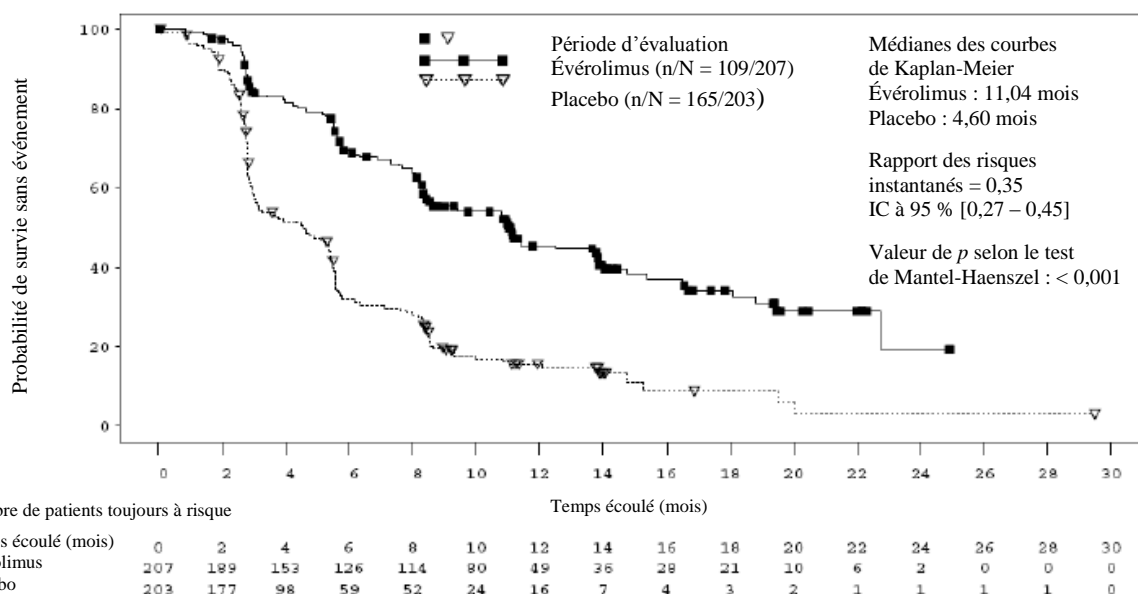
Tableau 21 Résultats relatifs à la survie sans progression (TNEP)

Analyse	N	AFINITOR N = 207	Placebo N = 203	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur de p^b
Survie médiane sans progression (mois) (IC à 95 %)					
Examens radiologiques par l'investigateur		11,0 (de 8,4 à 13,9)	4,60 (de 3,1 à 5,4)	0,35 (de 0,27 à 0,45)	< 0,0001
Examens radiologiques centralisés		13,7 (de 11,2 à 18,8)	5,7 (de 5,4 à 8,3)	0,38 (de 0,28 à 0,51)	< 0,001
Examens radiologiques indépendants ^a		11,40 [10,84, 14,75]	5,39 [4,34, 5,55]	0,34 [0,26, 0,44]	< 0,0001

^a Tient compte des décisions prises en cas d'écart entre l'examen radiologique centralisé et celui qui a été réalisé par l'investigateur.

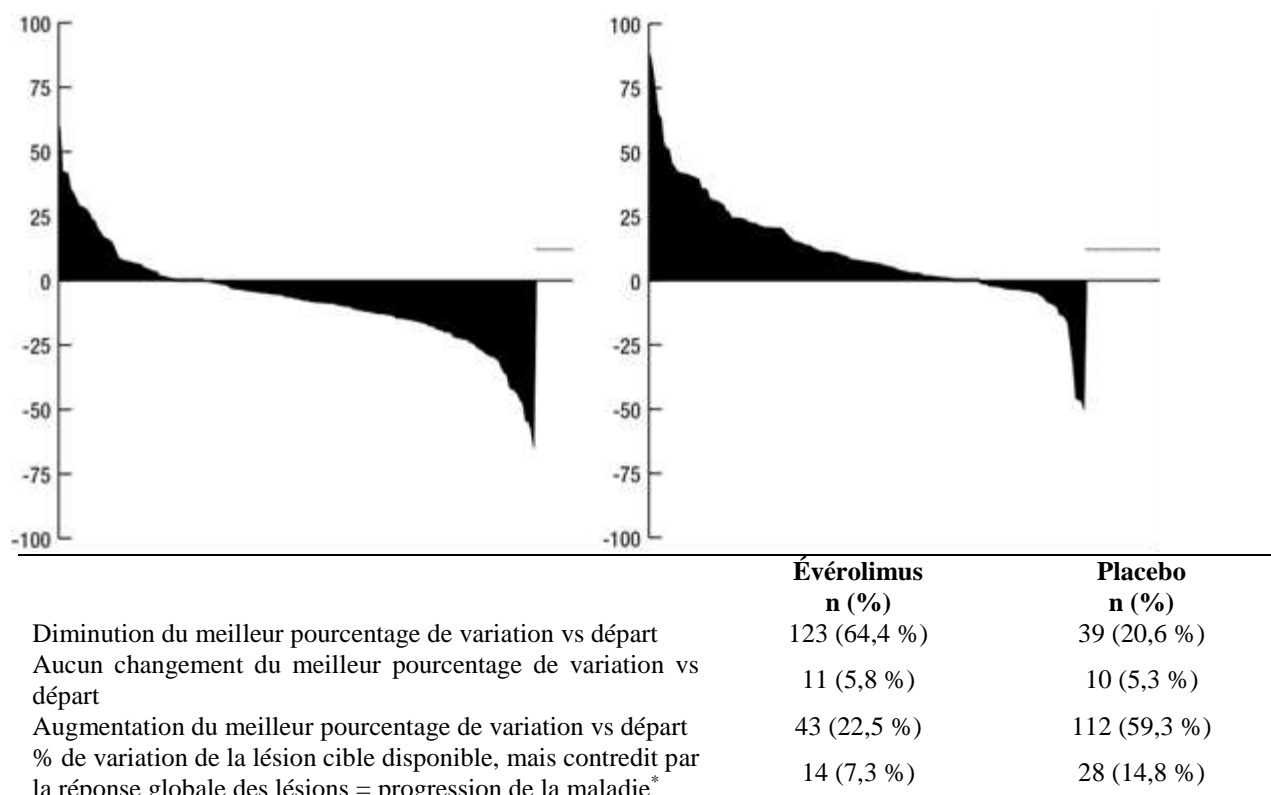
^b valeur de p unilatérale selon un test de Mantel-Haenszel stratifié

Figure 3 Courbes de Kaplan-Meier relatives à la survie sans progression définie par l'investigateur



Le taux de réponse objective définie par l'investigateur a été de 4,8 % dans le groupe AFINITOR et de 2 % dans le groupe placebo. La courbe 3D correspondante (Figure 4) fait état d'une réduction de la taille de la tumeur. Les résultats indiquent que 64,4 % des patients du groupe évérolimus ont vu leur tumeur régresser comparativement à 20,6 % des patients du groupe placebo.

Figure 4 Régression tumorale : meilleur changement de pourcentage par rapport au départ de la somme des plus longs diamètres, selon l'évaluation de l'investigateur



* Les patients pour qui le meilleur changement de pourcentage des lésions cibles n'était pas disponible ou était contredit par la réponse globale des lésions = inconnu ont été exclus de cette analyse. Les pourcentages ont été dérivés en utilisant le nombre restant de patients évaluable (n) comme dénominateur.

Les résultats de l'étude relatifs à la survie globale ne sont pas encore parvenus à maturité, et on n'a observé aucune différence significative liée au traitement relative à la survie globale (RRI : 0,99 (IC à 95 % : de 0,68 à 1,43)]. Il se peut que le passage au traitement par AFINITOR en mode ouvert à la suite de la progression de la maladie chez plus de 72 % des patients affectés au placebo ait empêché la mise en évidence d'une différence entre les 2 groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale.

Tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles du tube digestif ou du poumon au stade avancé

Étude T2302 (RADIANT-4)

Une étude multicentrique à double insu et avec répartition aléatoire a été menée dans le but de comparer le traitement par AFINITOR associé aux meilleurs soins d'appoint (MSA) à un placebo associé aux MSA chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) du tube digestif ou du poumon, non résécables, localement avancées ou métastatiques, qui ne présentaient pas et n'avaient jamais présenté de symptôme lié à un syndrome carcinoïde. Les patients admis à

l'étude T2302 présentait une histologie bien différenciée (grade faible ou intermédiaire) et des signes de progression de la maladie au cours des 6 mois ayant précédé la répartition aléatoire. La stratification des patients a été effectuée en fonction des antécédents de traitement par des analogues de la somatostatine, du siège d'origine de la tumeur et du score de capacité fonctionnelle de l'OMS. Les MSA excluaient l'emploi de traitements antitumoraux comme les analogues de la somatostatine.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée selon les critères RECIST 1.0 modifiés (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), d'après des examens radiologiques indépendants. L'analyse auxiliaire de la SSP était fondée sur des examens effectués par l'investigateur à l'échelle locale.

Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale, le taux de réponse globale, l'innocuité, la modification de la qualité de vie selon le questionnaire FACT-G et le temps écoulé avant la détérioration de la capacité fonctionnelle selon l'OMS.

Au total, 302 patients ont été répartis de façon aléatoire dans une proportion de 2:1 pour recevoir AFINITOR à 10 mg/jour (n = 205) ou un placebo (n = 97). Les deux groupes de traitement étaient généralement équilibrés sur le plan des caractéristiques initiales, des caractéristiques de la maladie et des antécédents de traitement par des analogues de la somatostatine. La durée médiane du traitement à l'insu a été de 40,4 semaines chez les patients traités par AFINITOR et de 19,6 semaines chez ceux qui ont reçu le placebo. Les patients du groupe placebo ne sont pas passés à l'évérolimus au moment de la progression de la maladie.

Tableau 22 Caractéristiques de la population à l'étude et de la maladie (TNE du tube digestif ou du poumon)

Variable démographique	AFINITOR N = 205 n (%)	Placebo N = 97 n (%)	Total N = 302 n (%)
Âge (ans)			
Médian (min. et max.)	65 (22 – 86)	60 (24 – 83)	63 (22 – 86)
Groupe d'âge – n (%)			
< 65 ans	100 (48,8)	59 (60,8)	159 (52,6)
≥ 65 ans	105 (51,2)	38 (39,2)	143 (47,4)
Sexe – n (%)			
Masculin	89 (43,4)	53 (54,6)	142 (47,0)
Féminin	116 (56,6)	44 (45,4)	160 (53,0)
Score de capacité fonctionnelle de l'OMS – n (%)			
0	149 (72,7)	73 (75,3)	222 (73,5)
1	55 (26,8)	24 (24,7)	79 (26,2)
2	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Siège de la tumeur primitive			
Poumon	63 (30,7)	27 (27,8)	90 (29,8)
Iléon	47 (22,9)	24 (24,7)	71 (23,5)
Rectum	25 (12,2)	15 (15,5)	40 (13,2)
Cancer primitif inconnu	23 (11,2)	13 (13,4)	36 (11,9)

Variable démographique	AFINITOR N = 205 n (%)	Placebo N = 97 n (%)	Total N = 302 n (%)
Jéjunum	16 (7,8)	6 (6,2)	22 (7,3)
Estomac	7 (3,4)	4 (4,1)	11 (3,6)
Duodénum	8 (3,9)	2 (2,1)	10 (3,3)
Côlon	5 (2,4)	3 (3,1)	8 (2,6)
Autre	6 (2,9)	2 (2,1)	8 (2,6)
Cæcum	4 (2,0)	1 (1,0)	5 (1,7)
Appendice	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Grade de la tumeur			
Grade 1	129 (62,9)	65 (67,0)	194 (64,2)
Grade 2	75 (36,6)	32 (33,0)	107 (35,4)
Temps écoulé entre le diagnostic initial et la répartition aléatoire			
≤ 6 mois	26 (12,7)	12 (12,4)	38 (12,6)
> 6 mois - ≤ 12 mois	37 (18,0)	13 (13,4)	50 (16,6)
> 12 mois - ≤ 18 mois	14 (6,8)	12 (12,4)	26 (8,6)
> 18 mois - ≤ 24 mois	12 (5,9)	9 (9,3)	21 (7,0)
> 24 mois - ≤ 36 mois	29 (14,1)	13 (13,4)	42 (13,9)
> 36 mois	87 (42,4)	38 (39,2)	125 (41,4)
Traitements antérieurs			
N'importe quel traitement antinéoplasique ¹	159 (77,6)	82 (84,5)	241 (79,8)
N'importe quelle radiothérapie	44 (21,5)	19 (19,6)	63 (20,9)
N'importe quelle intervention chirurgicale	121 (59,0)	70 (72,2)	191 (63,2)
N'importe quel traitement locorégional	23 (11,2)	10 (10,3)	33 (10,9)
N'importe quels médicaments	63 (30,7)	29 (29,9)	92 (30,5)
N'importe quelle chimiothérapie	54 (26,3)	23 (23,7)	77 (25,5)
N'importe quelle hormonothérapie	1 (0,5)	1 (1,0)	2 (0,7)
N'importe quelle immunothérapie	7 (3,4)	5 (5,2)	12 (4,0)
N'importe quel traitement ciblé	2 (1,0)	0	2 (0,7)
Tout autre traitement	2 (1,0)	4 (4,1)	6 (2,0)
Traitement antérieur par des analogues de la somatostatine			
Oui	109 (53,2)	54 (55,7)	163 (54,0)
Stade de la maladie			
I	0	1 (1,0)	1 (0,3)
II	2 (1,0)	3 (3,1)	5 (1,7)
III	7 (3,4)	3 (3,1)	10 (3,3)
IV	196 (95,6)	90 (92,8)	286 (94,7)

Variable démographique	AFINITOR N = 205 n (%)	Placebo N = 97 n (%)	Total N = 302 n (%)
Sièges de la maladie			
Foie	163 (79,5)	76 (78,4)	239 (79,1)
Ganglions/système lymphatiques	85 (41,5)	45 (46,4)	130 (43,0)
Poumon	45 (22,0)	20 (20,6)	65 (21,5)
Os	42 (20,5)	15 (15,5)	57 (18,9)
Péritoine	25 (12,2)	8 (8,2)	33 (10,9)
Fardeau tumoral hépatique			
0 %	34 (16,6)	14 (14,4)	48 (15,9)
> 0 – 10 %	119 (58,0)	61 (62,9)	180 (59,6)
> 10 – 25 %	29 (14,1)	8 (8,2)	37 (12,3)
> 25 – 50 %	9 (4,4)	4 (4,1)	13 (4,3)
> 50 %	12 (5,9)	10 (10,3)	22 (7,3)
Inconnu	2 (1,0)	0	2 (0,7)

¹ Ont été inclus dans la catégorie « N'importe quel traitement antinéoplasique » les patients qui avaient des antécédents de traitement médicamenteux (autre que par les analogues de la somatostatine), de radiothérapie ou d'intervention chirurgicale.

Les résultats sur l'efficacité ont été tirés de l'analyse finale de la SSP, après le recensement de 178 cas de SSP d'après les examens radiologiques indépendants.

Un bienfait clinique statistiquement significatif a été démontré pour l'évérolimus par rapport au placebo, soit une diminution de 52 % du risque de progression ou de mortalité (RRI = 0,48; IC à 95 %, de 0,35 à 0,67); valeur de $p < 0,001$ (test de Mantel-Haenszel unilatéral), selon une évaluation indépendante (voir le Tableau 23 et la Figure 5). L'analyse de la SSP fondée sur les examens effectués par l'investigateur à l'échelle locale étayait ces résultats.

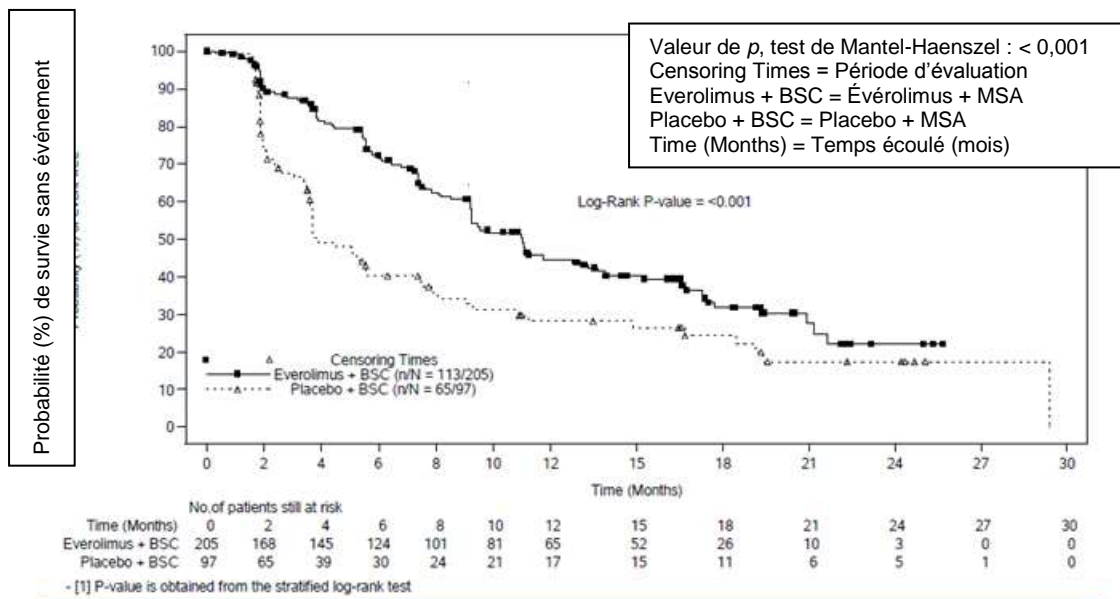
Tableau 23 RADIANT-4 – Résultats relatifs à la survie sans progression

Analyse	N	AFINITOR N = 205	Placebo N = 97	Rapport des risques instantanés (RRI)^a (IC à 95 %)	Valeur de p^b
	302	Survie médiane sans progression, en mois (IC à 95 %)			
Examens radiologiques indépendants		11,0 (de 9,2 à 13,3)	3,9 (de 3,6 à 7,4)	0,48 (de 0,35 à 0,67)	< 0,001
Examens radiologiques par l'investigateur		14,0 (de 11,2 à 17,7)	5,5 (de 3,7 à 7,4)	0,39 (de 0,28 à 0,54)	< 0,001

^a Rapport des risques instantanés selon un modèle de Cox stratifié

^b Valeur de p unilatérale selon un test de Mantel-Haenszel stratifié

Figure 5 RADIANT-4 : Courbes de Kaplan-Meier relatives à la survie sans progression (selon les examens radiologiques indépendants)

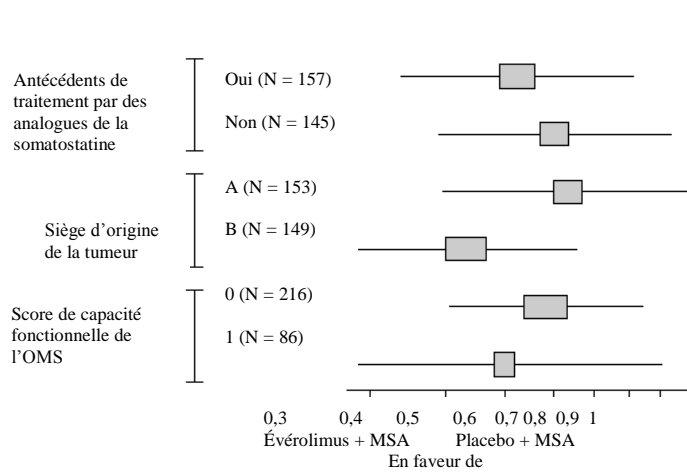


Nombre de patients toujours à risque
 Temps écoulé (mois)
 Évériolimus + MSA
 Placebo + MSA

- [1] La valeur de *p* a été obtenue à l'aide du test de Mantel-Haenszel stratifié.

L'effet bénéfique global sur la SSP favorisait AFINITOR dans tous les sous-groupes stratifiés en fonction des données démographiques et pronostiques (voir la Figure 6). La strate A (appendice, cæcum, jéjunum, iléon, duodénum et cancer primitif inconnu [CPI]) correspond à un meilleur pronostic, et la strate B (poumon, estomac, rectum et côlon [à l'exception du cæcum]), à un moins bon pronostic. Dans une analyse exploratoire de sous-groupes réalisée selon le siège d'origine de la tumeur, un effet favorable du traitement sur la SSP a été observé dans tous les sous-groupes sauf celui des patients chez qui le siège d'origine de la tumeur était l'iléon (iléon : RRI = 1,22 [IC à 95 %, de 0,56 à 2,65]; voir la Figure 7).

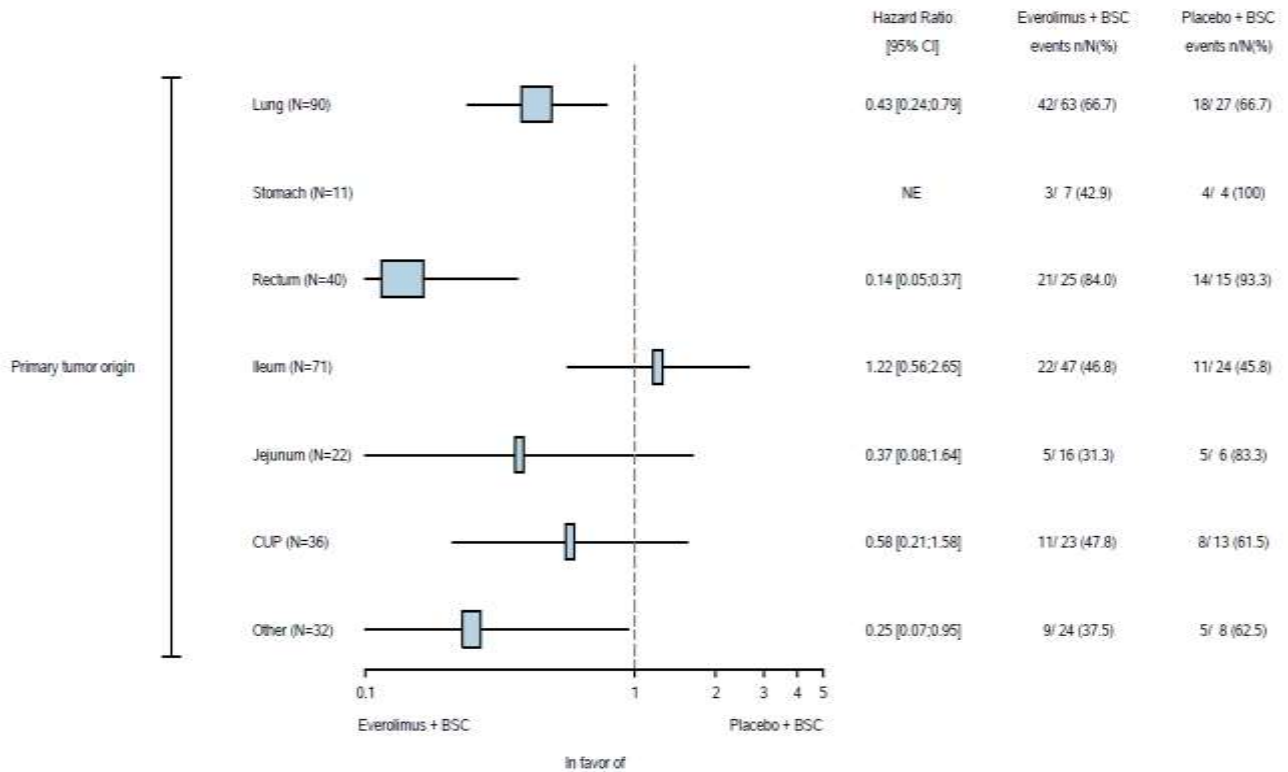
Figure 6 Graphique en forêt des rapports de risques instantanés de la SSP en fonction des facteurs de stratification des différents sous-groupes (examens radiologiques indépendants)



Rapport des risques instantanés [IC à 95 %]	Évérolimus + MSA Événements – n/N (%)	Placebo + MSA Événements – n/N (%)
0,52 [0,34; 0,81]	54/107 (50,5)	33/50 (66,0)
0,60 [0,39; 0,94]	59/98 (60,2)	32/47 (68,1)
0,63 [0,40; 1,02]	45/104 (43,3)	30/49 (61,2)
0,43 [0,28; 0,66]	68/101 (67,3)	35/48 (72,9)
0,58 [0,41; 0,84]	81/146 (55,5)	47/70 (67,1)
0,50 [0,28; 0,91]	32/59 (54,2)	18/27 (66,7)

- Le rapport des risques instantanés a été obtenu à l'aide du modèle de Cox non stratifié.
- Les patients du sous-groupe préalablement traité au moyen d'analogues de la somatostatine étaient définis comme ayant reçu ces médicaments sans interruption pendant ≥ 12 semaines à n'importe quel moment avant leur admission à l'étude.
- Siège d'origine de la tumeur A : appendice, cæcum, jéjunum, iléon, duodénum ou CPI
- Siège d'origine de la tumeur B : poumon, estomac, rectum ou côlon (hormis le cæcum)
- Facteurs de stratification selon la théorie de la réponse à l'item (TRI)

Figure 7 Graphique en forêt des rapports de risques instantanés stratifiés de l'effet du traitement sur la SSP dans les différents sous-groupes de patients (examens radiologiques indépendants)



- Hazard ratio is obtained from stratified Cox model
- In Primary tumor origin category: Appendix, Caecum, Colon, Duodenum and Other are grouped as Other category.
- Cox model stratified by Prior SSA and WHO performance status as entered in the IRT at randomization.

		Rapport des risques instantanés [IC à 95 %]	Évérolimus + MSA Événements – n/N (%)	Placebo + MSA Événements – n/N (%)
	Poumon (N = 90)	0,43 [0,24; 0,79]	42/63 (66,7)	18/27 (66,7)
	Estomac (N = 11)	Non évaluable	3/7 (42,9)	4/4 (100)
	Rectum (N = 40)	0,14 [0,05; 0,37]	21/25 (84,0)	14/15 (93,3)
Origine de la tumeur primitive	Iléon (N = 71)	1,22 [0,56; 2,65]	22/47 (46,8)	11/24 (45,8)
	Jéjunum (N = 22)	0,37 [0,08; 1,64]	5/16 (31,3)	5/6 (83,3)
	CPI (N = 36)	0,58 [0,21; 1,58]	11/23 (47,8)	8/13 (61,5)
	Autre (N = 32)	0,25 [0,07; 0,95]	9/24 (37,5)	5/8 (62,5)

0,1	1	2	3	4	5
Évérolimus + MSA			Placebo + MSA		
En faveur de					
<ul style="list-style-type: none"> - Le rapport des risques instantanés a été obtenu à l'aide du modèle de Cox stratifié. - Dans la catégorie « Origine de la tumeur primitive », appendice, cæcum, côlon, duodénum et autre sont groupés sous Autre. - Modèle de Cox stratifié en fonction des Antécédents de traitement par des analogues de la somatostatine et du Score de capacité fonctionnelle de l'OMS selon la théorie de la réponse à l'item (TRI) au moment de la répartition aléatoire. 					

Le taux de réponse globale déterminé par les examens indépendants s'est établi à 2 % dans le groupe évérolimus et à 1 % dans le groupe placebo. Les données sur la survie globale ne sont pas encore parvenues à maturité.

Aucune différence significative sur le plan clinique ou statistique n'a été observée entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du temps écoulé avant la détérioration du score de capacité fonctionnelle de l'OMS (≥ 1 point) et du temps médian écoulé avant la détérioration (≥ 7 points) du score total au questionnaire FACT-G.

Manque d'efficacité dans le traitement des tumeurs carcinoïdes fonctionnelles localement avancées ou métastatiques

Étude C2325 (RADIANT-2)

L'innocuité et l'efficacité d'AFINITOR dans le traitement des tumeurs carcinoïdes fonctionnelles localement avancées ou métastatiques n'ont pas été démontrées au cours de l'étude C2325. Dans le cadre de cet essai multicentrique avec répartition aléatoire (selon un rapport 1:1) mené à double insu chez 429 porteurs de tumeurs carcinoïdes, le traitement par AFINITOR en association à l'octréotide en suspension injectable à libération prolongée (SANDOSTATIN LAR) a été comparé à l'administration d'un placebo en association à l'octréotide à libération prolongée. Une fois la progression de la maladie objectivée par des examens radiologiques, les patients du groupe placebo pouvaient recevoir AFINITOR; parmi les patients affectés au placebo à l'issue de la répartition aléatoire, 143 (67 %) ont reçu en mode ouvert AFINITOR en association à l'octréotide en suspension injectable à libération prolongée. Le paramètre d'efficacité principal de l'étude (amélioration statistiquement significative de la SSP) n'a pas été atteint, et l'analyse finale de la survie globale a produit des résultats en faveur du groupe placebo-octréotide à libération prolongée.

Néphrocarcinome métastatique

L'innocuité et l'efficacité d'AFINITOR dans le traitement du néphrocarcinome métastatique ont été évaluées dans le cadre d'une seule étude de phase III avec répartition aléatoire.

Étude C2240 (RECORD-1)

Une étude de phase III multicentrique et internationale, à double insu avec répartition aléatoire visant à comparer AFINITOR à 10 mg/jour (2 comprimés de 5 mg) et un placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins d'appoint, a été menée auprès de patients atteints de néphrocarcinome métastatique dont la maladie a évolué malgré un traitement antérieur par un des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) soit le sunitinib, le sorafénib ou les deux. Un traitement antérieur par le bevacizumab, l'interleukine-2 ou un interféron alpha était également permis. Les patients ont été

répartis en fonction du score pronostique du MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) (groupes de risque pronostique favorable, moyen et mauvais) ainsi que le traitement anticancéreux qu'ils ont reçu auparavant (1 ou 2 ITK du récepteur du VEGF).

Le principal paramètre d'évaluation de l'étude était la survie sans progression, documentée à l'aide des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) et évaluée lors d'un examen indépendant centralisé réalisé à l'insu. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient l'innocuité, le taux objectif de réponse tumorale, la survie globale, les symptômes associés à la maladie et la qualité de vie. Après l'évaluation de la progression de la maladie confirmée par un examen radiologique, l'investigateur pouvait lever l'insu : les patients recevant le placebo se voyaient offrir un traitement par AFINITOR à 10 mg/jour administré en mode ouvert. Le comité indépendant de surveillance des données a recommandé de mettre fin à l'étude au moment de la seconde analyse provisoire, car le principal paramètre d'évaluation avait été atteint.

Au total, 416 patients ont été répartis de façon aléatoire dans une proportion de 2:1 pour recevoir AFINITOR (n = 277) ou le placebo (n = 139). Les caractéristiques démographiques des patients étaient bien équilibrées (voir le Tableau 24).

Tableau 24 **Caractéristiques de la population à l'étude et de la maladie (néphrocarcinome métastatique)**

Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	AFINITOR n = 277	Placebo n = 139
Âge (ans)		
Médian (min. et max.)	61,0 (27 - 85)	60,0 (29 - 79)
Groupe d'âge (n [%])		
< 65 ans	165 (59,6)	98 (70,5)
≥ 65 ans	112 (40,4)	41 (29,5)
Sexe (n [%])		
Masculin	216 (78,0)	106 (76,3)
Féminin	61 (22,0)	33 (23,7)
Race (n [%])		
Blanche	246 (88,8)	121 (87,1)
Asiatique	16 (5,8)	11 (7,9)
Noire	2 (0,7)	3 (2,2)
Autochtone d'Amérique	1 (0,4)	0
Autres/données manquantes	9/4 (2,9/1,4)	3/1 (2,2/0,7)
Score pronostique du MSKCC [n (%)]		
Risque associé à un pronostic favorable	81 (29,2)	39 (28,1)
Risque associé à un pronostic moyen	156 (56,3)	79 (56,8)
Risque associé à un mauvais pronostic	40 (14,4)	21 (15,1)
Traitement antérieur par un ITK du récepteur du VEGF [n (%)]		
1 traitement antérieur par un ITK du	205 (74,0)	103 (74,1)

Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	AFINITOR n = 277	Placebo n = 139
récepteur du VEGF		
2 traitements antérieurs par un ITK du récepteur du VEGF	72 (26,0)	36 (25,9)
Immunothérapie antérieure (n [%])	179 (64,6)	93 (66,9)

Les résultats recueillis lors d'une analyse provisoire planifiée ont montré qu'AFINITOR était supérieur au placebo quant au principal paramètre d'évaluation, soit la survie sans progression, avec une réduction statistiquement significative de 67 % du risque de progression ou de décès. Après 6 mois, les taux de survie sans progression s'établissaient à 36 % avec le traitement par AFINITOR comparativement à 9 % pour le placebo (voir le Tableau 25 et la Figure 8).

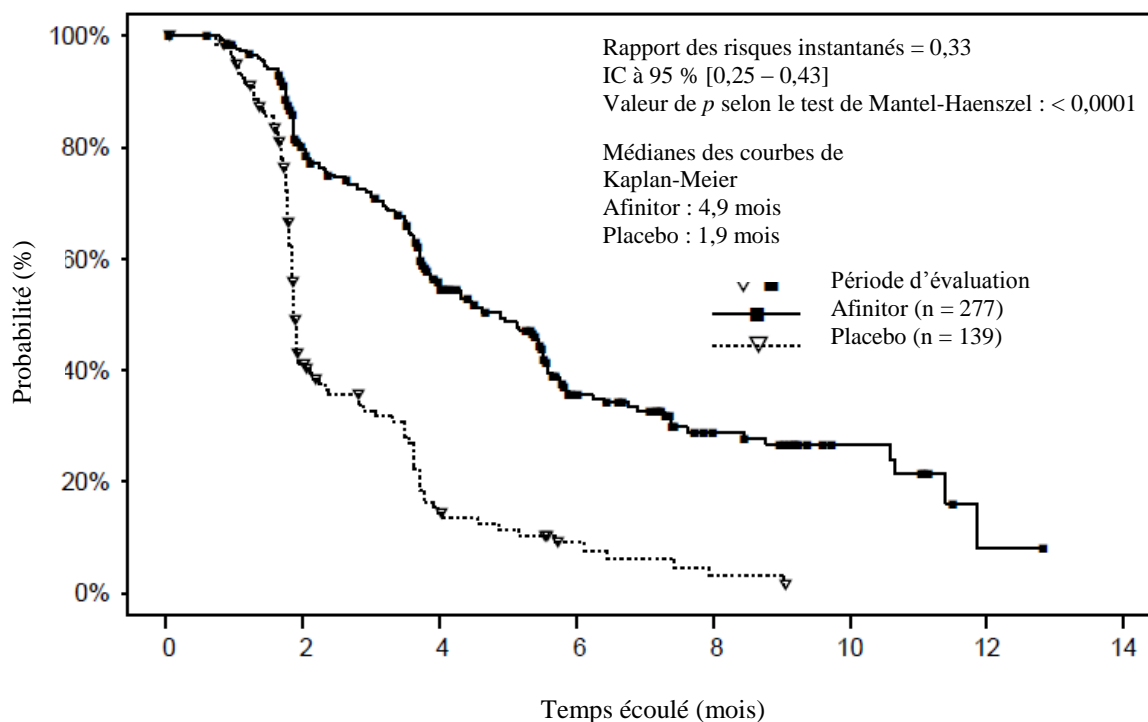
Tableau 25 Résultats relatifs à la survie sans progression (néphrocarcinome métastatique)

Population	n	AFINITOR n = 277	Placebo n = 139	Rapport des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %)	Valeur de p
		Survie médiane sans progression (mois) (IC à 95 %)			
Analyse principale					
Tous (examen indépendant centralisé, à l'insu)	416	4,9 (4,0 à 5,5)	1,9 (1,8 à 1,9)	0,33 (0,25 à 0,43)	< 0,001 ^a
Analyses complémentaires/de sensibilité					
Tous (examen local par l'investigateur)	416	5,5 (4,6 à 5,8)	1,9 (1,8 à 2,2)	0,32 (0,25 à 0,41)	< 0,001 ^a
Score pronostique du MSKCC					
Risque associé à un pronostic favorable	120	5,8 (4,0 à 7,4)	1,9 (1,9 à 2,8)	0,31 (0,19 à 0,50)	< 0,001 ^b
Risque associé à un pronostic moyen	235	4,5 (3,8 à 5,5)	1,8 (1,8 à 1,9)	0,32 (0,22 à 0,44)	< 0,001 ^b
Risque associé à un mauvais pronostic	61	3,6 (1,9 à 4,6)	1,8 (1,8 à 3,6)	0,44 (0,22 à 0,85)	0,013 ^b

^a Test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du score pronostique

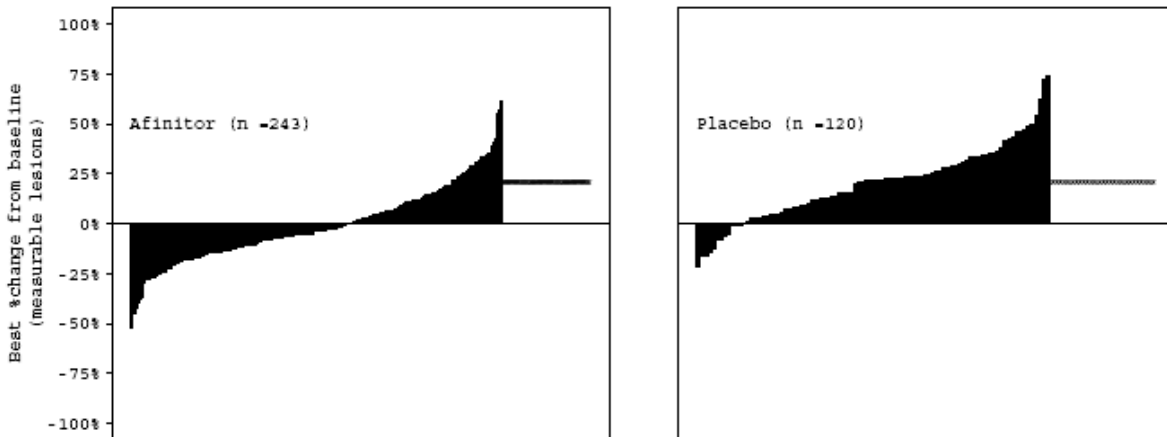
^b Test de Mantel-Haenszel bilatéral non stratifié

Figure 8 Courbes de Kaplan-Meier relatives à la survie sans progression



On a observé un faible taux de réponse objective de même que l'absence de différence significative apparente entre les 2 groupes de traitement. Une réponse objective, conforme aux critères RECIST, a été documentée chez 1,8 % (IC à 95 % : de 0,6 à 4,2 %) des patients traités par l'évérolimus (vs 0 % pour le placebo); tous ces patients (au nombre de 5) ont présenté des réponses partielles. Ainsi, l'avantage associé à la survie sans progression concerne essentiellement la population présentant une stabilisation de la maladie (correspondant à 67 % du groupe traité par AFINITOR; voir la Figure 9).

Figure 9 Courbe 3D du meilleur changement de pourcentage par rapport au départ (avant le traitement) des lésions cibles par radiologie centrale



	Afinitor n (%)	Placebo n (%)
Decrease in best percentage change from baseline	114 (46.9%)	12 (10.0%)
Increase in best percentage change from baseline	92 (33.7%)	80 (66.7%)
* % change in target lesion available but contradicted by Overall lesion response - PD	47 (19.3%)	28 (23.3%)
% change in target lesion available but contradicted by Overall lesion response - UNK	4	0
% change in target lesion not available	30	19

Meilleur changement de % vs départ (lésions mesurables)
-100 % -75 % -50 % -25 % 0 25 % 50 % 75 % 100 %

Diminution du meilleur pourcentage de variation vs départ
Augmentation du meilleur pourcentage de variation vs départ
* % de variation de la lésion cible disponible, mais contredit
par la réponse globale des lésions = progression de la maladie
% de variation de la lésion cible disponible, mais contredit
par la réponse globale des lésions = inconnu
% de variation de la lésion cible non disponible

	Afinitor n (%)	Placebo n (%)
Diminution du meilleur pourcentage de variation vs départ	114 (46,9 %)	12 (10,0 %)
Augmentation du meilleur pourcentage de variation vs départ	92 (33,7 %)	80 (66,7 %)
* % de variation de la lésion cible disponible, mais contredit par la réponse globale des lésions = progression de la maladie	47 (19,3 %)	28 (23,3 %)
% de variation de la lésion cible disponible, mais contredit par la réponse globale des lésions = inconnu	4	0
% de variation de la lésion cible non disponible	30	19

Aucune différence statistiquement significative liée au traitement n'a été relevée quant à la survie globale, mais on a noté une tendance en faveur d'AFINITOR (RRI = 0,82; IC à 95 % : 0,57 à 1,17; $p = 0,137$). Il se peut que le passage au traitement par AFINITOR en mode ouvert à la suite de la progression de la maladie chez les patients affectés au placebo ait empêché la mise en évidence d'une différence entre les 2 groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale.

Aucune différence sur le plan de la qualité de vie liée à la santé n'a été relevée entre les patients traités par AFINITOR et les patients sous placebo.

Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

L'innocuité et l'efficacité d'AFINITOR dans le traitement de l'angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville ont été évaluées dans le cadre d'un essai de phase III.

Étude M2302 (EXIST-2)

Une étude de phase III multicentrique à double insu avec répartition aléatoire a été menée dans le but d'évaluer AFINITOR par rapport à un placebo chez des patients atteints d'angiomyolipome

rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) (n = 113) ou à la lymphangioliéomyomatose (LAM) sporadique (n = 5). Pour être admis à l'étude, les patients devaient présenter au moins un angiomyolipome mesurant 3 cm ou plus dans son diamètre le plus long à l'examen de tomodensitométrie/d'IRM (selon une évaluation radiologique locale), ne pas avoir besoin d'une intervention chirurgicale immédiate et être âgés de 18 ans ou plus.

Le paramètre d'efficacité principal de l'essai était le taux de réponse de l'angiomyolipome, déterminé en fonction d'un examen radiologique indépendant centralisé. La réponse a été définie comme une réduction de 50 % de la somme des volumes des angiomyolipomes par rapport au départ jumelée à l'absence d'un nouvel angiomyolipome mesurant 1 cm ou plus dans son diamètre le plus long, à l'absence d'augmentation du volume rénal de plus de 20 % par rapport au nadir et à l'absence d'hémorragie liée à un angiomyolipome de grade 2 ou plus. Une stratification a été effectuée en fonction de l'utilisation (oui/non) d'un antiépileptique inducteur d'enzyme au moment de la répartition aléatoire.

Les principaux paramètres secondaires comprenaient le temps écoulé avant l'évolution de l'angiomyolipome et le taux de réponse des lésions cutanées.

Les analyses principales des paramètres d'efficacité se sont limitées à la période de traitement à l'insu, qui a pris fin 6 mois après la randomisation du dernier patient. La durée médiane du suivi a été de 8,3 mois (de 0,7 à 24,8 mois).

Les patients d'abord affectés au placebo pouvaient passer à l'évérolimus lors de la progression de l'angiomyolipome ou après l'analyse principale. Au moment de celle-ci (4 ans après l'affectation aléatoire du dernier patient), la durée médiane de l'exposition à l'évérolimus se chiffrait à 46,9 mois (extrêmes : 0,5 et 63,9 mois).

Au total, 118 patients ont été répartis de façon aléatoire dans une proportion de 2:1 pour recevoir AFINITOR à 10 mg/jour (n = 79) ou un placebo d'aspect identique (n = 39), traitements qu'ils ont reçus jusqu'à ce que la maladie évolue ou jusqu'à ce que survienne une toxicité inacceptable. Les groupes étaient généralement bien équilibrés sur le plan des caractéristiques démographiques et des caractéristiques initiales de la maladie, de même que sur celui des traitements contre l'angiomyolipome reçus antérieurement.

Tableau 26 **Caractéristiques de la population à l'étude et de la maladie (échantillon complet d'analyse) (angiomyolipome rénal associé à la STB)**

Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	AFINITOR n = 79	Placebo n = 39
Âge (ans)		
N	79	39
Moyen (é.-t.)	32,5 (10,4)	31,0 (9,6)
Médian	32,0	29,0
Extrêmes	18 - 61	18 - 58
Groupe d'âge (n [%])		
18 à < 30 ans	35 (44,3)	20 (51,3)

Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	AFINITOR n = 79	Placebo n = 39
≥ 30 ans	44 (55,7)	19 (48,7)
Sexe (n [%])		
Féminin	52 (65,8)	26 (66,7)
Masculin	27 (34,2)	13 (33,3)
Race (n [%])		
Blanche	71 (89,9)	34 (87,2)
Asiatique	7 (8,9)	4 (10,3)
Autre ¹	1 (1,3)	1 (2,6)
Diagnostic de STB²		
n (%)		
Au moins 2 caractéristiques majeures	77 (97,5)	36 (92,3)
Seulement 1 caractéristique majeure et au moins 2 caractéristiques mineures	0	0
Utilisation (oui/non) d'un antiépileptique inducteur d'enzyme (n [%])		
Oui	13 (16,5)	7 (17,9)
Non	66 (83,5)	32 (82,1)
Diamètre le plus long de l'angiomyolipome le plus volumineux²		
≥ 8 cm	22 (27,8)	12 (30,8)
≥ 4 cm et < 8 cm	45 (57,0)	19 (48,7)
≥ 3 cm et < 4 cm	6 (7,6)	4 (10,3)
< 3 cm	5 (6,3)	2 (5,1)
Nombre de lésions tumorales cibles ≥ 1 cm dans leur diamètre le plus long (n [%])		
1 à 5	32 (40,5)	15 (38,5)
6 à 10	46 (58,2)	23 (59,0)
Nombre de patients présentant des lésions tumorales dans (n [%])		
Un rein seulement	13 (16,7)	11 (28,9)
Les deux reins	65 (83,3)	27 (71,1)
Somme des volumes des lésions tumorales cibles (cm³)²		
Médiane	85,4	119,8
Extrêmes	8,6 - 1611,5	3,0 - 4520,0
Traitement antérieur contre l'angiomyolipome (intervention chirurgicale/invasive)		
Embolisation rénale	19 (24,1)	9 (23,1)
Néphrectomie	14 (17,7)	8 (20,5)

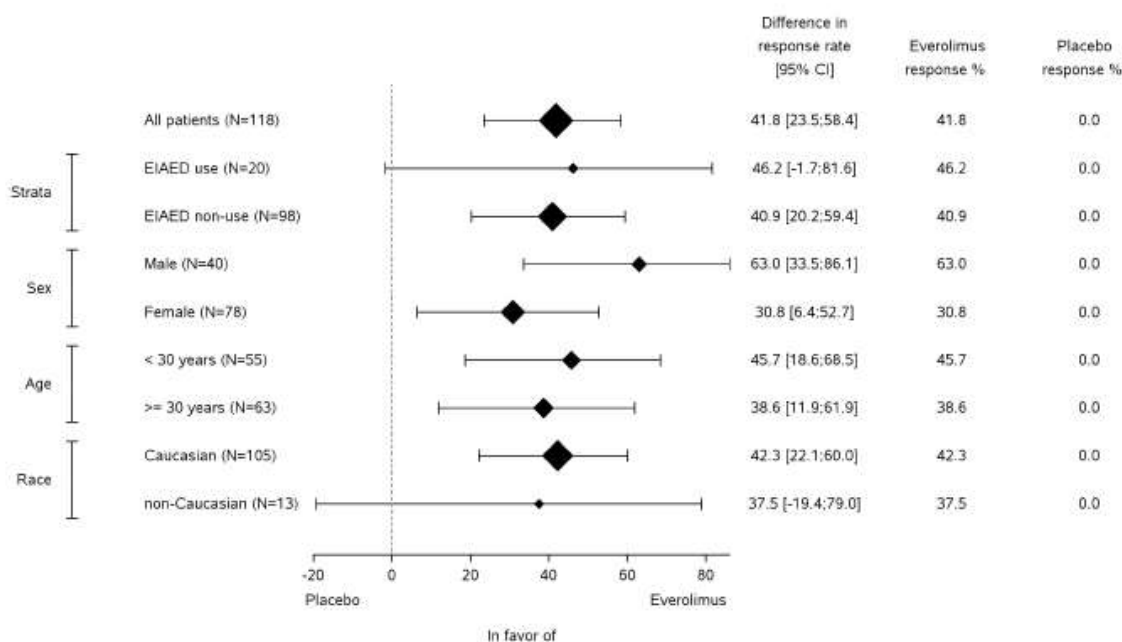
Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	AFINITOR n = 79	Placebo n = 39
Nombre de patients présentant ≥ 1 lésion cutanée au départ	77 (97,5)	37 (94,9)

¹ Ont été classés dans la catégorie Autre les patients de race mixte.

² Les évaluations du rein réalisées au départ par tomodensitométrie/IRM étaient des examens radiologiques centralisés.

Les résultats ont démontré qu'AFINITOR était statistiquement supérieur au placebo pour ce qui est du paramètre d'efficacité principal, soit le taux de réponse de l'angiomyolipome ($p < 0,0001$). Les taux de la meilleure réponse globale se sont établis à 41,8 % (IC à 95 % : 30,8, 53,4) dans le groupe AFINITOR comparativement à 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le groupe placebo (Figure 8). Les effets du traitement se sont révélés uniformes dans tous les sous-groupes évalués (utilisation ou non d'un antiépileptique inducteur d'enzyme, sexe, âge et race) lors de l'analyse principale de l'efficacité (Figure 10).

Figure 10 Graphique en forêt de réponse de l'angiomyolipome en fonction des sous-groupes (échantillon complet d'analyse; analyse principale)



		Différence dans le taux de réponse (IC à 95 %)	% de réponse avec l'évérolimus	% de réponse avec le placebo
	Tous les patients (N = 118)	41,8 [23,5; 58,4]	41,8	0,0
Strate	Utilisation d'un antiépileptique inducteur d'enzyme (n = 20)	46,2 [-1,7; 81,6]	46,2	0,0
	Non-utilisation d'un antiépileptique inducteur d'enzyme (n = 98)	40,9 [20,2; 59,4]	40,9	0,0
Sexe	Hommes (n = 40)	63,0 [33,5; 86,1]	63,0	0,0
	Femmes (n = 78)	30,8 [6,4; 52,7]	30,8	0,0
Âge	< 30 ans (n = 55)	45,7 [18,6; 68,5]	45,7	0,0

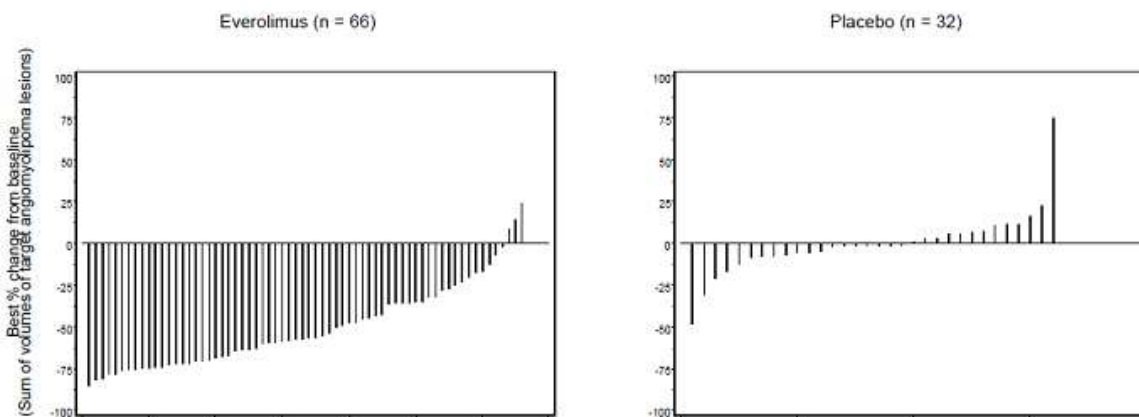
	≥ 30 ans (n = 63)		38,6 [11,9; 61,9]	38,6	0,0
Race	Race blanche (n = 105)		42,3 [22,1; 60,0]	42,3	0,0
	Race autre que blanche (n = 13)		37,5 [-19,4; 79,0]	37,5	0,0
	-20	20	40	60	80
	Placebo		Évérolimus		

Tableau 27 Réponse de l'angiomyolipome

	Analyse principale			Analyse finale
	AFINITOR N = 79	Placebo N = 39	Valeur p	AFINITOR N = 112
Taux de réponse de l'angiomyolipome^a - %	41,8	0	< 0,0001	58,0
IC à 95 %	(30,8-53,4)	(0,0-9,0)		(48,3-67,3)

^a D'après un examen radiologique centralisé indépendant

Figure 11 Courbe 3D de régression de l'angiomyolipome : meilleur changement de pourcentage par rapport au départ (échantillon complet d'analyse; analyse principale)^{1,2}



Meilleur changement de % vs départ (somme des volumes des lésions tumorales cibles)
-100 % -75 % -50 % -25 % 0 25 % 50 % 75 % 100 %

Évérolimus (n = 66) Placebo (n = 32)

¹ Selon un examen radiologique centralisé indépendant

² Ont été exclus de ce graphique les patients chez qui le meilleur changement de pourcentage (somme des volumes des lésions tumorales cibles) était non disponible et les patients ayant présenté une réponse globale de l'angiomyolipome non évaluable.

Au moment de l'analyse principale, une progression a été observée chez 3,8 % (3/79) des patients du groupe AFINITOR comparativement à 20,5 % (8/39) des patients du groupe placebo. Le traitement par AFINITOR a été associé à un prolongement statistiquement significatif du temps

écoulé avant la progression de l'angiomyolipome (RRI : 0,08; IC à 95 % : 0,02, 0,37 ; $p < 0,0001$). Le temps médian écoulé avant la progression de l'angiomyolipome a été de 11,4 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteint dans le groupe AFINITOR.

À l'analyse finale, le taux de la meilleure réponse globale de l'angiomyolipome avait augmenté à 58,0 % (IC à 95 % : 48,3-67,3). Le temps médian écoulé avant la progression de l'angiomyolipome n'a pas été atteint. Une progression de l'angiomyolipome a été constatée chez 14,3 % (16/112) des patients. Les taux estimés d'absence de progression de l'angiomyolipome à 24 mois et à 48 mois étaient de 91,6 % (IC à 95 % : 84,0-95,7) et de 83,1 % (IC à 95 % : 73,4-89,5). Parmi les patients traités par l'évérolimus durant l'étude, aucun cas d'angiomyolipome n'a nécessité une néphrectomie, et un seul patient a dû subir une embolisation rénale.

L'analyse principale a également révélé que le traitement par AFINITOR a apporté des améliorations au chapitre de la réponse des lésions cutanées ($p = 0,0002$), les taux de réponse partielle s'étant établis à 26,0 % (20/77) dans le groupe AFINITOR et à 0 % (0/37) dans le groupe placebo. À l'analyse finale, le taux de réponse global des lésions cutanées avait atteint 68,2 % (73/107; IC à 95 % : 58,5-76,9).

ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

L'innocuité et l'efficacité d'AFINITOR dans le traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) ont été évaluées dans le cadre d'un essai de phase III.

Étude M2301 (EXIST-1)

Une étude de phase III multicentrique à double insu avec répartition aléatoire a été menée dans le but d'évaluer AFINITOR par rapport à un placebo chez 117 patients atteints d'ASCG associé à la STB. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans une proportion de 2:1 pour recevoir AFINITOR ou le placebo. Pour être admis à l'étude, les patients devaient présenter au moins une lésion ASCG mesurant 1 cm ou plus dans son diamètre le plus long à l'examen d'IRM (selon une évaluation radiologique locale), ainsi qu'au moins une des caractéristiques suivantes : croissance tumorale démontrée lors d'épreuves en série, nouvelle lésion ASCG mesurant 1 cm ou plus dans son diamètre le plus long ou apparition ou aggravation d'une hydrocéphalie. Les patients affectés au groupe de traitement ont reçu AFINITOR à une dose initiale de 4,5 mg/m² par jour, laquelle a été adaptée par la suite, au besoin, dans le but d'atteindre et de maintenir des concentrations minimales d'évérolimus de 5 à 15 ng/mL, selon la tolérance du patient.

Le paramètre d'efficacité principal de l'essai était le taux de réponse de l'ASCG, déterminé en fonction d'un examen radiologique indépendant centralisé. L'analyse du taux de réponse de l'ASCG s'est limitée à la période de traitement à l'insu, qui a pris fin 6 mois après la randomisation du dernier patient. Une stratification a été effectuée en fonction de l'utilisation (oui/non) d'un antiépileptique inducteur d'enzyme au moment de la répartition aléatoire.

Les principaux paramètres secondaires comprenaient le temps écoulé avant l'évolution de l'ASCG et le taux de réponse des lésions cutanées. La réponse de l'angiomyolipome rénal a été évaluée à titre de paramètre exploratoire.

Parmi les 117 patients admis à l'essai, 78 ont été affectés au groupe AFINITOR et 39, au groupe placebo, à l'issue de la répartition aléatoire. Les groupes étaient généralement bien équilibrés sur le plan des caractéristiques démographiques et des caractéristiques initiales de la maladie, de même que sur celui des traitements contre l'ASCG reçus antérieurement. La durée médiane du traitement à l'insu a été de 52,2 semaines (de 24 à 89 semaines) chez les patients traités par AFINITOR et de 46,6 semaines (de 14 à 88 semaines) chez les patients sous placebo.

Tableau 28 Caractéristiques de la population à l'étude et de la maladie

Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	AFINITOR N = 78 n (%)	Placebo N = 39 n (%)	Total N = 117 n (%)
Âge (ans)			
Moyen (é.-t.)	10,1 (5,9)	10,3 (7,3)	10,2 (6,4)
Médian	9,5	7,1	9,5
Extrêmes	1,0 à 23,9	0,8 à 26,6	0,8 à 26,6
Groupe d'âge (n [%])			
< 3 ans	13 (16,7)	7 (17,9)	20 (17,1)
3 à < 18 ans	55 (70,5)	26 (66,7)	81 (69,2)
≥ 18 ans	10 (12,8)	6 (15,4)	16 (13,7)
Sexe			
Masculin	49 (62,8)	18 (46,2)	67 (57,3)
Féminin	29 (37,2)	21 (53,8)	50 (42,7)
Race			
Blanche	73 (93,6)	36 (92,6)	109 (93,2)
Noire	3 (3,8)	1 (2,6)	4 (3,4)
Autre ^a	1 (1,3)	2 (5,1)	3 (2,6)
Nombre de lésions ASCG cibles			
ASCG bilatéral	63 (80,8)	30 (76,9)	93 (79,5)
≥ 2	36 (46,2)	14 (35,9)	50 (42,7)
Examen d'IRM du cerveau			
Croissance inférieure	19 (24,4)	11 (28,2)	30 (25,6)
Signe d'invasion parenchymateuse profonde	8 (10,3)	3 (7,7)	11 (9,4)
Signes radiographiques	8 (10,3)	0 (0,0)	8 (6,8)

Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	AFINITOR N = 78 n (%)	Placebo N = 39 n (%)	Total N = 117 n (%)
d'hydrocéphalie			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Au moins une lésion cutanée	72 (92,3)	38 (97,4)	110 (94,0)
Antécédents de chirurgie liée à l'ASCG	6 (7,7)	2 (5,1)	8 (6,8)

^a Ont été classés dans la catégorie Autre les patients de race mixte.

Les résultats ont démontré qu'AFINITOR était supérieur au placebo pour ce qui est du paramètre d'évaluation principal, soit la meilleure réponse globale de l'ASCG ($p < 0,0001$) (Tableau 29). Au moment de l'analyse principale, toutes les réponses de l'ASCG se poursuivaient et la durée médiane de la réponse était de 5,3 mois (de 2,1 à 8,4 mois).

Les patients d'abord affectés au placebo pouvaient passer à AFINITOR au moment de l'évolution de l'ASCG et du constat que ce traitement était supérieur au placebo. Tous les patients qui ont reçu au moins une dose d'AFINITOR ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude (ou jusqu'à ce qu'ils abandonnent le traitement à l'étude, le cas échéant). Au moment de l'analyse finale, l'exposition médiane de l'ensemble de ces patients à AFINITOR était de 204,9 semaines (extrêmes : 8,1 et 253,7), et le taux de la meilleure réponse globale de l'ASCG avait augmenté, pour atteindre 57,7 % (IC à 95 % : de 47,9 à 67,0; Tableau 29).

Tableau 29 Réponse de l'ASCG (étude EXIST-1)

	Analyse principale³			Analyse finale⁴
	AFINITOR N = 78	Placebo N = 39	Valeur de p	AFINITOR
Taux de réponse de l'ASCG ^{1,2} (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
IC à 95 %	24,2, 46,2	0,0, 9,0		47,9, 67,0

¹ En fonction d'un examen radiologique indépendant centralisé

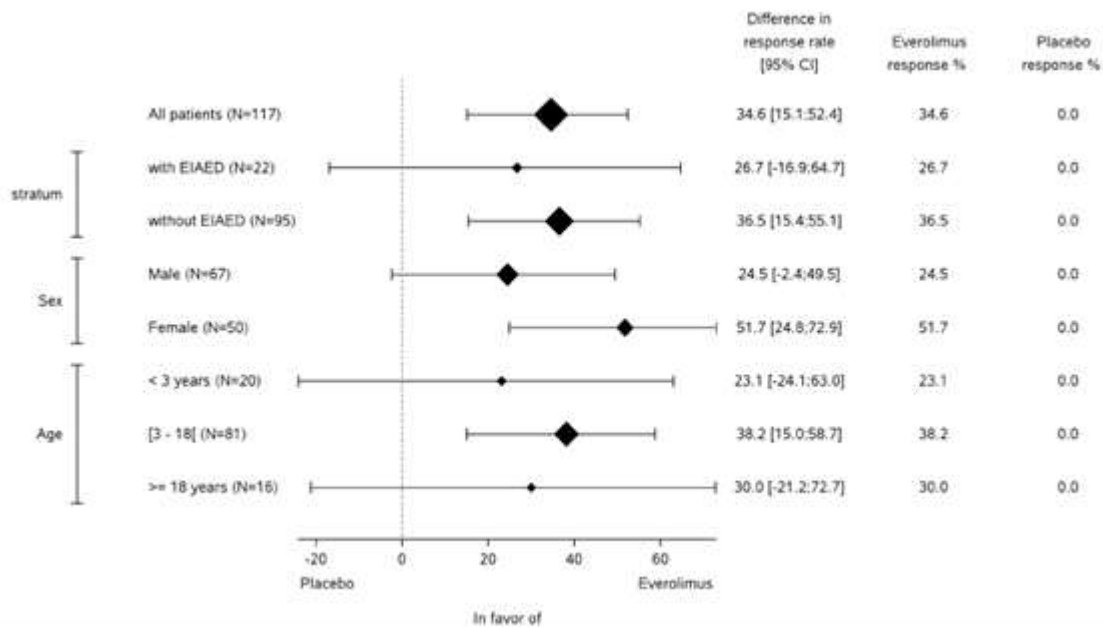
² Les réponses de l'ASCG ont été confirmées au moyen d'un examen répété. La réponse a été définie comme suit : au moins 50 % de réduction de la somme du volume de l'ASCG par rapport au départ, plus l'absence d'aggravation sans équivoque de lésions ASCG non-cibles, plus l'absence d'un nouvel ASCG mesurant au moins 1 cm dans son diamètre le plus long, plus l'absence d'apparition ou d'aggravation d'une hydrocéphalie.

³ Analyse principale des données issues de la période à double insu

⁴ L'analyse finale inclut les patients qui sont passés du placebo au traitement actif; l'exposition médiane à l'évérolimus a été de 204,9 semaines.

Les effets du traitement se sont révélés uniformes dans tous les sous-groupes évalués (utilisation ou non d'un antiépileptique inducteur d'enzyme, sexe et âge) au moment de l'analyse principale (Figure 12).

Figure 12 Graphique en forêt de réponse de l'ASCG en fonction des sous-groupes (analyse principale)



		Différence dans le taux de réponse (IC à 95 %)	% de réponse avec l'évérolimus	% de réponse avec le placebo	
	Tous les patients (N = 117)	34,6 [15,1; 52,4]	34,6	0,0	
Strate	Utilisation d'un antiépileptique inducteur d'enzyme (n = 22)	26,7 [-16,9; 64,7]	26,7	0,0	
	Non-utilisation d'un antiépileptique inducteur d'enzyme (n = 95)	36,5 [15,4; 55,1]	36,5	0,0	
Sexe	Hommes (n = 67)	24,5 [-2,4; 49,5]	24,5	0,0	
	Femmes (n = 50)	51,7 [24,8; 72,9]	51,7	0,0	
Âge	< 3 ans (n = 20)	23,1 [-24,1; 63,0]	23,1	0,0	
	3 - 18 ans (n = 81)	38,2 [15,0; 58,7]	38,2	0,0	
	≥ 18 ans (n = 16)	30,0 [-21,2; 72,7]	30,0	0,0	
	-20	0	20	40	60
	Placebo		Évérolimus		
	En faveur de				

Pendant la période de traitement à double insu, la réduction du volume de l'ASCG était manifeste dès les 12 premières semaines de traitement par AFINITOR : 29,7 % (22/74) des patients ont vu leur ASCG réduit de 50 % ou plus, et 73,0 % (54/74) des patients, de 30 % ou plus. À la 24^e semaine, le volume de l'ASCG était réduit de 50 % ou plus chez 41,9 % (31/74) des patients, et de 30 % ou plus chez 78,4 % (58/74) d'entre eux.

Chez la population traitée par AFINITOR dans le cadre de cette étude (N = 111, y compris les patients qui sont passés du placebo au traitement actif), la réponse tumorale observée après aussi peu que 12 semaines de traitement par AFINITOR s'est maintenue au fil du temps. Au bout de 192 semaines de traitement, le volume de l'ASCG était réduit d'au moins 50 % chez 62,1 % (41/66) des patients, et d'au moins 30 % chez 77,3 % (51/66) d'entre eux.

Une progression a été observée chez des patients du groupe placebo seulement (15,4 %), pendant la phase à double insu de l'étude. Au terme de la période de suivi, on a objectivé l'évolution de la maladie chez 13 des 111 patients (11,7 %) traités par AFINITOR.

Le traitement par AFINITOR a démontré des améliorations au chapitre de la réponse des lésions cutanées, les taux de réponse s'étant établis à 41,7 % dans le groupe AFINITOR et à 10,5 % dans le groupe placebo. Au moment de l'analyse finale, le taux de réponse des lésions cutanées avait augmenté à 58,1 % (IC à 95 % : de 48,1 à 67,7).

Au moment de l'analyse principale, on n'a observé de réponse de l'angiomyolipome rénal que dans le groupe traité par AFINITOR (n/N : 16/30; 53,3 %; IC à 95 % : de 34,3 à 71,7). Au moment de l'analyse finale, la meilleure réponse globale, observée chez 30 des 41 patients (73,2 %; IC à 95 % : de 57,1 à 85,8) atteints d'un ASCG associé à la STB qui présentaient des lésions au début du traitement par AFINITOR, correspondait à une réduction d'au moins 50 % de la somme des volumes des angiomyolipomes.

Aucun patient n'a dû subir une intervention chirurgicale visant l'ASCG au cours de l'étude.

Crises épileptiques associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Étude M2304 (EXIST-3)

L'innocuité et l'efficacité d'AFINITOR DISPERZ comme traitement d'appoint dans le traitement des crises épileptiques associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) ont été étudiées dans le cadre d'un essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Cette étude portait sur 366 patients (247 ont reçu l'évérolimus et 119 ont reçu le placebo). L'âge moyen des patients était d'environ 13 ans (médiane : 10 ans [de 2 à 56 ans]). Tous les patients avaient reçu un diagnostic définitif de STB. Environ la moitié des sujets étaient de sexe masculin.

Les patients présentaient des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire qui n'étaient pas maîtrisées efficacement par des associations d'antiépileptiques. Durant la phase d'observation initiale de 8 semaines, les patients devaient avoir subi ≥ 16 crises par période de 28 jours pour être admis. La phase de traitement principale de l'étude a duré 18 semaines (soit une période d'adaptation posologique de 6 semaines et une période d'entretien de 12 semaines). L'étude comportait trois groupes et comparait deux doses d'évérolimus (concentration minimale [C_{\min}] faible : 3 à 7 ng/mL et C_{\min} élevée : 9 à 15 ng/mL) avec un placebo. Dans tous les groupes, environ 95 % des patients ont terminé la phase de traitement principale de l'étude.

Résultats de l'étude

Un effet statistiquement significatif du traitement a été observé aux deux doses d'AFINITOR DISPERZ par rapport au placebo ($p = 0,003$ [C_{\min} faible] et $p < 0,001$ [C_{\min} élevée]) pour ce qui est du pourcentage médian de réduction de la fréquence des crises épileptiques durant la période d'entretien de la phase de traitement principale, comparativement au départ. L'analyse du taux de réponse obtenu durant la période d'entretien de la phase de traitement principale confirme cet effet (voir le Tableau 30). Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus pendant toute la phase de

traitement principale (période d'adaptation posologique et période d'entretien) appuient les résultats de la période d'entretien de la phase de traitement principale.

Tableau 30 Pourcentage de réduction médian de la fréquence des crises épileptiques et proportion des patients présentant une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises par rapport au départ (échantillon complet d'analyse)

Résultats relatifs à l'efficacité ^a		Antiépileptiques + placebo	Antiépileptiques + AFINITOR DISPERZ		
		N = 119	C _{min} faible cible : 3-7 ng/mL N = 117	C _{min} élevée cible : 9-15 ng/mL N = 130	
Pourcentage de réduction médian par rapport au départ durant la période d'entretien de la phase de traitement principale		14,9	29,3	39,6	
Valeur de <i>p</i> versus placebo			0,003	< 0,001	
Taux de réponse par rapport au départ durant la période d'entretien de la phase de traitement principale		15,1	28,2	40,0	
Valeur de <i>p</i> versus placebo ^c			0,008		< 0,001

^a Le paramètre d'efficacité principal était le pourcentage de réduction médian durant la période d'entretien de la phase de traitement principale par rapport au départ. Le taux de réponse correspond au pourcentage des patients ayant présenté une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises épileptiques pendant la période d'entretien de la phase de traitement principale par rapport au départ.

À la fin de la phase de traitement principale, environ 4 % des patients des groupes AFINITOR DISPERZ n'avaient plus de crises, comparativement à environ 1 % des patients du groupe placebo.

Les résultats en matière de maîtrise des crises ne différaient pas de manière significative en fonction du sexe. Les données sur la race étaient limitées (environ 35 % des patients n'étaient pas de race blanche).

Études de biodisponibilité comparative

On peut voir au Tableau 31 les résultats d'une étude ouverte avec répartition aléatoire et permutation, menée chez 53 volontaires en santé dans le but de comparer la biodisponibilité

d'AFINITOR DISPERZ en comprimé pour suspension orale à 5 mg et celle d'AFINITOR en comprimé à 5 mg.

Tableau 31 Étude 1 sur la biodisponibilité d'une dose unique

<p>Évérolimus (1 x 5 mg AFINITOR en comprimé et 1 x 5 mg AFINITOR DISPERZ en comprimé pour suspension orale) D'après les données mesurées</p> <p>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>
--

Paramètre	AFINITOR DISPERZ Comprimé pour suspension orale à 5 mg (test)	AFINITOR Comprimé à 5 mg (référence)	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72h} (ng.h/mL)	190,11 196,62 (26,00)	211,56 220,44 (32,29)	0,90	0,85, 0,95
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	230,95 238,17 (24,90)	252,47 262,63 (31,38) ¹	0,91	0,86, 0,96
C _{MAX} (ng/mL)	25,73 26,59 (25,55)	31,98 33,09 (29,22)	0,80	0,75, 0,86
T _{MAX} [§] (h)	1,5 (0,5, 4,0)	1,00 (0,5, 3,0)		
T _{1/2} [‡] (h)	34,92 (19,23) ²	33,30 (15,14)		

¹ N = 52 pour l'ASC_{0-∞} pour le comprimé à 5 mg

² N = 52 pour la T_{1/2} pour le comprimé pour suspension orale à 5 mg

[§] Exprimé sous forme de médiane (extrêmes)

[‡] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV)

On peut voir au Tableau 32 les résultats d'une étude ouverte avec répartition aléatoire et permutation, menée chez 51 volontaires en santé dans le but de comparer la biodisponibilité d'AFINITOR DISPERZ en comprimé pour suspension orale à 5 mg et celle de 5 comprimés à 1 mg d'évérolimus.

Tableau 32 Étude 2 sur la biodisponibilité d'une dose unique

Évérolimus (5 x comprimés à 1 mg d'évérolimus et 1 x 5 mg AFINITOR DISPERZ en comprimé pour suspension orale) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	AFINITOR DISPERZ Comprimé pour suspension orale à 5 mg (test)	5 x comprimés à 1 mg d'évérolimus (référence)	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72h} (ng.h/mL)	186,49 194,78 (31,28)	214,11 224,32 (32,72)	0,86	0,80, 0,93
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	219,69 230,62 (33,55)	254,62 266,76 (32,79)	0,86	0,80, 0,93
C _{MAX} (ng/mL)	25,45 26,68 (30,62)	39,68 41,10 (27,95)	0,64	0,60, 0,68
T _{MAX} [§] (h)	1,50 (0,5, 4,0)	0,50 (0,5, 2,0)		
T _{1/2} [‡] (h)	32,81 (20,08)	34,03 (31,60)		

[§] Exprimé sous forme de médiane (extrêmes)

[‡] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Cette section présente les données sur la pharmacologie de l'évérolimus chez l'animal qui ne sont pas dérivées des études chez l'humain.

Pharmacologie non clinique

Pharmacologie *in vitro*

L'évérolimus se lie avec une forte affinité à l'immunophiline intracellulaire FKBP-12, ce qui entraîne l'inhibition du complexe mTORC1 et donc, la suppression des événements qui s'enclenchent en aval, comme l'activité de S6K et de 4EBP et l'inhibition du cycle cellulaire (phases G1 à S). Aucun effet dirigé contre les kinases suivantes n'a été démontré : HER-1, HER-2, KDR, IGF1-R, FGFR-1, c-met, c-src, c-kit et CDK1. In vitro, l'évérolimus inhibe une très vaste gamme de lignées cellulaires tumorales (c.-à-d. inhibe la prolifération tumorale) de différents types histologiques et montre une forte affinité pour certaines cellules (comme l'a déterminé la mesure du nombre de cellules) (CI₅₀ < 1 nM) et une absence d'affinité pour d'autres (CI₅₀ > 1 µM). La majorité des lignées cellulaires testées (80 %) montraient tout de même une CI₅₀ < 100 nM. Plus particulièrement, dans les modèles de cancer du rein, l'évérolimus a exercé

une activité significative : 16 lignées cellulaires de néphrocarcinome humain ont été étudiées in vitro afin de caractériser la capacité antiproliférative de l'évérolimus; 14 lignées étaient sensibles à l'évérolimus et montraient une CI_{50} dont la valeur en nM se situait au début de l'intervalle de sensibilité ou sous la valeur seuil, alors que 2 lignées de cellules rénales se sont révélées insensibles ($CI_{50} > 2500$ nM). La sensibilité des lignées cellulaires de néphrocarcinome était comparable à celle qu'on a décrite pour d'autres types histologiques in vitro. La présence ou l'absence du gène VHL n'a eu aucun effet sur la réponse antiproliférative entraînée par l'évérolimus dans l'échantillon de cellules rénales in vitro : 3 lignées de type sauvage comportant le gène VHL sur les 4 étaient très sensibles au traitement par l'évérolimus et présentaient une CI_{50} (valeur en nM située au début de l'intervalle de sensibilité ou sous la valeur seuil) comparable à celle qu'on a observée dans les lignées négatives pour VHL. Par ailleurs, l'expression exogène de VHL dans un milieu négatif pour VHL a entraîné peu d'effets; des 2 lignées définies comme insensibles à l'évérolimus, l'une comportait un gène VHL de type sauvage (Caki-1) et l'autre était négative pour VHL (Caki-2).

Pharmacologie *in vivo*

Des lignées cellulaires insensibles à l'évérolimus in vitro répondaient au médicament chez les souris porteuses de cellules tumorales de ces types. Cela a été démontré par une diminution du volume tumoral, laquelle porte à croire que l'activité de l'évérolimus comporte des propriétés antivasculaires et angiogéniques compatibles avec la capacité de l'évérolimus de diminuer les taux de HIF-1 et de VEGF dans les tumeurs in vivo. Par conséquent, on s'attend à ce que l'évérolimus inhibe la croissance des cellules tumorales grâce à des mécanismes dirigés contre les cellules tumorales elles-mêmes ainsi que contre le milieu cellulaire environnant. La sensibilité de 2 des lignées cellulaires de néphrocarcinome humain (786-O et Caki-1) a également été étudiée in vivo chez des souris nude athymiques porteuses de cellules tumorales de ces types, qu'on a traitées par voie sous-cutanée et qu'on a laissées croître. L'évérolimus a entraîné une inhibition significative de la croissance tumorale dépendante de la dose et dans la lignée cellulaire la plus sensible au médicament (786-O), celui-ci a provoqué une régression tumorale.

Lors de l'utilisation d'un modèle murin neuronal de sclérose tubéreuse de Bourneville, dans lequel on a procédé à l'ablation du gène *TSC1* dans la majeure partie des neurones au cours de la phase de développement cortical, l'administration de l'évérolimus a permis d'allonger la survie médiane de 33 à plus de 100 jours, en plus d'exercer des effets très positifs sur le comportement, le phénotype et le gain de poids des animaux. On a démontré que l'évérolimus pénétrait dans le cerveau et s'y accumulait à la suite de traitements répétés, et que l'administration du médicament contribuait à réduire efficacement les taux de phospho-S6, un marqueur en aval du complexe mTORC1. Les anomalies des neurofilaments, la myélinisation et la croissance cellulaire sont tous autant de paramètres améliorés par le traitement, malgré la persistance de signes de dysplasie neuronale, et seules de modestes variations de la densité et de la longueur des épines dendritiques ont été relevées. Les souris traitées par l'évérolimus durant seulement 23 jours (entre le 7^e et le 30^e jour suivant la naissance) ont affiché une amélioration soutenue du phénotype et une survie médiane de 78 jours. En résumé, l'évérolimus s'est révélé hautement actif dans ce modèle neuronal de sclérose tubéreuse de Bourneville, affichant des bienfaits apparemment attribuables à son action sur les voies de signalisation mTORC1 et AKT et, par conséquent, sur la taille des cellules et le processus de myélinisation.

Pharmacologie de l'innocuité

Des études sur la pharmacologie de l'innocuité ont révélé que l'évérolimus n'avait aucun effet significatif sur les fonctions vitales, y compris la fonction cardiovasculaire, la fonction respiratoire et les systèmes nerveux.

Dans des cellules stables porteuses des récepteurs HEK293, l'évérolimus a inhibé les courants des canaux potassiques hERG de 18 % à 10 µM (concentration vérifiée expérimentalement). Des concentrations supérieures n'ont pas pu être testées à cause des limites de solubilité. Dans des fibres de Purkinje cardiaques isolées de mouton, l'évérolimus a prolongé la durée du potentiel d'action à 90 % de la repolarisation (APD90) de 5,0 % à 1,04 µM et de 4,7 % à 10,0 µM (concentrations nominales). Chez des porcs mâles (N=4) anesthésiés par kétamine et pentobarbital sodique, l'évérolimus administré par voie intraveineuse à des doses croissantes de 0, 0,01, 0,1, 1, et 10 mg/kg n'a pas semblé affecter les valeurs moyennes de la tension artérielle, de la tension artérielle systolique, de la tension artérielle diastolique, de la fréquence cardiaque ou des paramètres de l'ECG pendant une période d'observation de 30 minutes après l'administration. L'étude présentait comme lacune l'absence de groupe témoin sous excipient apparié en fonction du temps.

Bien que l'évérolimus traverse la barrière hémato-encéphalique, aucune modification pertinente n'a été observée dans le comportement des rongeurs, même après l'administration orale de doses uniques pouvant atteindre 2000 mg/kg.

D'après ces données, l'évérolimus montre un faible potentiel d'altération des fonctions vitales chez les patients.

Pharmacocinétique non clinique

Voir également la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

Absorption et biodisponibilité : L'absorption de l'évérolimus administré par voie orale était faible chez la souris (12 %) et le singe (18 %) et modérée chez le rat (environ 40 %). La biodisponibilité de l'évérolimus sous forme inchangée se situait entre 14 et 26 % chez le rat et à 6 % chez le singe, ce qui suggère un métabolisme de premier passage important. L'évérolimus est un substrat des pompes d'efflux induites par la glycoprotéine P (R1). Suivant l'administration d'une dose d'évérolimus par voie intraveineuse chez la souris (0,9 mg/kg), le rat (1 mg/kg) et le singe (1 mg/kg), on a observé des demi-vies terminales d'environ 9,8 heures, 60 heures et 27 heures, respectivement. Lorsqu'une dose d'évérolimus marquée au ³H a été administrée par voie orale chez le rat (1,5 et 15 mg/kg) et chez le singe (5 mg/kg), la demi-vie terminale observée était d'environ 61 et 47 heures chez le premier et de 18 heures chez le second. Après l'administration orale de doses multiples d'évérolimus marqué au ³H pendant 21 jours (0,5 mg/kg/jour) chez le rat, les concentrations sanguines minimales de radioactivité mesurées à 24 heures étaient 4,4 fois supérieures à celles qu'on a observées le premier jour. Chez le rat, la clairance sanguine était modérée et correspondait à environ 38 % et 59 % du débit sanguin hépatique. Chez la souris et le singe, celle-ci était significativement plus faible et correspondait à environ 0,9 % et 7 % du débit sanguin hépatique.

Distribution : La fraction plasmatique libre de l'évérolimus était indépendante de la concentration et s'établissait, en moyenne, à 7,6 % chez le rat, à 16 % chez le singe, à 25 % chez l'humain, mais à seulement 0,1 % chez la souris. La distribution sanguine de l'évérolimus était dépendante de la concentration, sauf chez la souris. À la concentration de 5 ng/mL, la distribution s'établissait à 66 %, 79 % et 83 % chez le rat, le singe et l'humain, respectivement. Dans le sang de souris, l'évérolimus se trouve en majeure partie (environ 98 %) dans le plasma. Le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{\text{éé}}$) était dépendant de l'espèce et variait d'élevé chez le rat (44-52 L/kg) à très faible chez la souris (0,37 L/kg). Une valeur intermédiaire a pu être estimée chez l'être humain : $V_z/F = 14,2$ L/kg. Chez le rat, la distribution tissulaire de la radioactivité était essentiellement extravasculaire, les concentrations les plus élevées ayant été mesurées dans le cœur, les poumons, le foie, le rein, la rate, la thyroïde et les surrénales. L'évérolimus ou ses métabolites n'ont montré aucune affinité particulière pour le tissu contenant de la mélanine chez le rat pigmenté. Chez le rat ayant reçu une dose unique par voie orale ou intraveineuse, l'évérolimus sous forme inchangée était le principal composant radiomarqué retrouvé dans les tissus. Toujours chez le rat, on a observé que le passage de la barrière hémato-encéphalique de l'évérolimus ou de ses métabolites était dépendant de la dose. L'évérolimus radiomarqué au ^3H a franchi la barrière placentaire de rates gravides à un degré limité et est rapidement passé dans le lait des rates.

Métabolisme : L'évérolimus est essentiellement éliminé par métabolisme chez la souris, le rat, le singe et l'humain. Chez toutes les espèces, l'évérolimus est le principal composant lié au médicament qui circule dans le sang et il produit un grand nombre de métabolites. Les métabolites présents dans le sang étaient comparables entre toutes les espèces, y compris l'homme. L'évérolimus est principalement métabolisé par oxydation induite par la CYP3A4 dans le foie et, dans une certaine mesure, dans la paroi intestinale. Par conséquent, les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la CYP3A4 peuvent ralentir le métabolisme de l'évérolimus *in vivo*. En revanche, l'évérolimus inhibe de façon compétitive le métabolisme de la cyclosporine, un substrat de la CYP3A4 ($K_i = 2,3$ $\mu\text{mol/L}$) et est également un inhibiteur mixte du métabolisme du dextrométhorphan, un substrat de la CYP2D6 ($K_i = 1,7$ $\mu\text{mol/L}$), *in vitro*. Sans compter la substance mère, 5 principaux pics de métabolites, P36, P40, P42, P50 et P57, contenant 6 métabolites ont été observés. Selon une épreuve mesurant la réaction lymphocytaire mixte, les principaux métabolites, P40, P36, P42, P50 et P57, étaient environ 2 fois moins actifs que l'évérolimus. Essentiellement, les métabolites de l'évérolimus qui s'étaient formés chez l'être humain ont également été décelés chez au moins une des espèces animales, que ce soit *in vivo* et/ou *in vitro*.

Élimination et excrétion : L'évérolimus est éliminé en majeure partie par clairance métabolique dans la bile et les fèces chez toutes les espèces animales et chez l'humain. Son excrétion était essentiellement complète chez l'ensemble des espèces. L'excrétion rénale joue un rôle mineur (0,7-7 %). La quantité de médicament recouvré sous forme inchangée dans l'urine ou les fèces était nulle.

Conclusion : Dans l'ensemble, les données relatives à la pharmacocinétique et au métabolisme recueillies chez la souris, le rat et le singe indiquent que ces espèces conviennent aux études sur la pharmacologie non clinique et la toxicologie de l'évérolimus.

Pharmacologie humaine

Absorption et distribution

En se fondant sur la quantité de produit radiomarqué excrété dans l'urine lors de l'étude du bilan de masse réalisée chez des patients ayant subi une greffe de rein recevant un traitement d'entretien, l'absorption de l'évérolimus, estimée en fonction de la quantité du composé radiomarqué présent dans le sang au t_{max} , est de 11 % ou plus. Chez les porteurs de tumeurs solides à un stade avancé, l' $ASC_{0-\tau}$ à l'état d'équilibre est proportionnelle à la dose entre 5 et 10 mg en administration quotidienne et entre 5 et 70 mg en administration hebdomadaire. Dans les schémas thérapeutiques quotidien et hebdomadaire, la C_{max} est proportionnelle à la dose lorsque le médicament est administré à raison de 5 à 10 mg. À une dose de 20 mg/semaine et plus, l'augmentation de la C_{max} n'est pas tout à fait proportionnelle à la dose. Une bonne corrélation a été observée entre la concentration minimale (C_{min}) avant l'administration de la dose du schéma quotidien et l' $ASC_{0-\tau}$ à l'état d'équilibre. La distribution in vitro de l'évérolimus entre les cellules sanguines et le plasma humains était dépendante de la concentration. La proportion d'évérolimus confiné dans le plasma variait de 17 à 73 % aux concentrations situées entre 5 et 5000 ng/mL. La saturation du recaptage par les cellules sanguines était évidente aux concentrations supérieures à 100 ng/mL. Aux concentrations observées chez des patients cancéreux ayant reçu 10 mg/jour d'évérolimus, la proportion de la substance confinée dans le plasma était d'environ 20 %. Le taux de fixation de l'évérolimus aux protéines plasmatiques est d'environ 74 %, tant chez les sujets en bonne santé que chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée.

Métabolisme et élimination

La principale et pratiquement la seule enzyme responsable du métabolisme de l'évérolimus chez l'homme est la CYP3A4. L'évérolimus est un inhibiteur modéré des systèmes d'efflux induits par la glycoprotéine P. Dans les 10 jours suivant l'administration par voie orale d'une dose d'évérolimus marqué au ^{14}C , 85 % des produits radioactifs ont été récupérés dans les fèces (80 %) et l'urine (5 %). L'évérolimus sous forme inchangée composait environ 40 % de l'ASC de la quantité totale de radioactivité dans le sang, mais il n'a été décelé ni dans les fèces ni dans l'urine. Des patients cancéreux d'origine japonaise et de race blanche dont la fonction hépatique était comparable ont présenté une clairance orale (CL/F) similaire du médicament. L'âge et le poids (tous deux situés entre les extrêmes déterminés chez l'adulte) ainsi que le sexe n'ont eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'évérolimus chez les patients cancéreux et greffés. L'ethnicité japonaise ou asiatique n'a eu aucune incidence sur la pharmacocinétique observée chez des sujets en bonne santé. La clairance apparente de l'évérolimus est 20 % plus élevée chez les patients greffés de race noire que chez ceux d'autres races. Comme on pouvait s'y attendre en raison de la faible excrétion rénale de la substance mère, l'insuffisance rénale consécutive à une greffe ne modifie en rien la pharmacocinétique de l'évérolimus. L'exposition moyenne ($ASC_{0-\infty}$) à l'évérolimus est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Lors d'une étude, l'exposition a été 2,2 fois plus élevée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh, score de 7 à 9) que chez les sujets normaux. Au cours d'une deuxième étude, l'exposition a augmenté de 1,6 fois, de 3,3 fois et de 3,6 fois chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh, score de 5 à 6), modérée (classe B de Child-Pugh, score de 7 à 9) et grave (classe C de Child-Pugh, score de 10 à 15), respectivement, par rapport à celle observée chez les sujets normaux. Le kétoconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P, fait augmenter de

15,0 fois l'ASC_{0-∞} de l'évérolimus. L'érythromycine et le vérapamil, des inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P, font eux aussi augmenter l'ASC_{0-∞}, dans une proportion de 4,4 fois et de 3,5 fois, respectivement. La cyclosporine (NEORAL), substrat de la CYP3A4 et inhibiteur de la glycoprotéine P, accroît de 2,7 fois l'ASC_{0-∞} de l'évérolimus. L'atorvastatine, substrat de la CYP3A4, n'a eu aucune influence sur la pharmacocinétique de l'évérolimus. Le paclitaxel, un substrat de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P, n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique du médicament. Les doses d'évérolimus utilisées dans le cadre de ces études sur les interactions médicamenteuses s'établissaient entre 1 et 4 mg. On n'a pas mené d'étude sur les interactions médicamenteuses à la dose de 10 mg. La rifampine, un inducteur puissant de la CYP3A4, a fait diminuer l'ASC_{0-∞} de l'évérolimus jusqu'à 0,4 fois par rapport à la valeur obtenue avant le traitement. N'étant pas des substrats de la CYP3A4, la pravastatine et la geitabine n'ont aucun effet sur la pharmacocinétique de l'évérolimus. L'administration concomitante de l'évérolimus et de SANDOSTATIN LAR n'a entraîné aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations minimales d'évérolimus et d'octréotide précédant l'administration de la dose.

TOXICOLOGIE

Études sur la toxicité d'une dose unique

Des études sur la toxicité d'une dose unique d'évérolimus effectuées chez des rats et des souris ont révélé que le médicament administré par voie orale est associé à un faible potentiel de toxicité aiguë. Suivant l'administration d'une dose unique de 2000 mg/kg (test d'établissement des limites) par voie orale, aucun décès ni effet toxique grave n'a été observé chez la souris ou le rat. La faible toxicité aiguë suivant l'administration orale indique que le risque d'intoxication provoquée par un surdosage accidentel ou délibéré est minime.

Études sur la toxicité de doses répétées

Des études sur la toxicité de doses répétées ont été réalisées sur une période de 13 semaines chez la souris et une période pouvant atteindre 26 semaines chez le rat, 4 semaines chez le pourceau miniature et 52 semaines chez le singe. Le plan des études de doses répétées et leurs principaux résultats sont présentés au Tableau 33. Le type d'animal autre que le rongeur choisi pour l'étude est le singe, car on a observé une intolérance gastro-intestinale de l'évérolimus chez le chien au cours de l'étude sur l'augmentation de la dose, ce qui proscrivait le traitement pendant des périodes plus longues chez cette espèce. Des résultats comparables ont été signalés chez des chiens sous rapamycine.

Tableau 33 Études sur la toxicité de doses répétées

Espèce (souche)	Durée	Voie	Nombre/ groupes	Dose (mg/kg)	Principaux résultats
Souris	13 sem.	Orale, gavage	10 mâles, 10 femelles	0; 0,15; 0,5; 1,5; 5; 15	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 0,15$ mg/kg : fréquence accrue d'enflure de la rate. • $\geq 0,5$ mg/kg : baisse du poids des testicules et des épидидymes, déplétion des cellules germinales et vacuolisation de l'épithélium germinatif des testicules, diminution de la quantité de sperme et des cellules germinales dans la lumière des canaux des épидидymes (m), lésions cutanées (f), augmentation de la microvésiculation de la zone glomérulée et/ou de la zone fasciculée des surrénales (m), atrophie thymique. • $\geq 1,5$ mg/kg : poids accru du foie (m), légère hypercholestérolémie (m), lésions cutanées (+m), présence de macrophages alvéolaires spumeux (f), baisse du développement folliculaire ovarien et atrophie utérine (f). • ≥ 5 mg/kg : diminution du gain pondéral (m), fréquence accrue d'abrasions cutanées (m), hypercholestérolémie (+f), poids utérin moindre (f), dégénérescence des tubules rénaux avec karyogamie et inflammation interstitielle (m), présence de macrophages alvéolaires spumeux (+m). • 15 mg/kg : fréquence élevée d'abrasions cutanées (+f), taux élevé de créatinine (m), faible taux d'albumine et rapport A/G (m), diminution du

Espèce (souche)	Durée	Voie	Nombre/ groupes	Dose (mg/kg)	Principaux résultats
					<p>poids du thymus et augmentation du poids de la rate (m), augmentation du poids du foie (+f), dégénérescence des tubules rénaux avec karyogamie et inflammation interstitielle (+f).</p> <ul style="list-style-type: none"> • DSET = 0,15 (m) et 0,5 (f).
Rat	2 sem.	Orale, gavage	4 mâles, 4 femelles	0; 2,5; 10; 40 (évérolimus), 40 (rapamycine)	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 2,5$ mg/kg : diminution du gain pondéral et de l'apport alimentaire (m); baisse du nombre de lymphocytes et de plaquettes et du taux d'albumine; atrophie thymique; déplétion lymphoïde de la rate et des nœuds lymphatiques; atrophie/baisse de la sécrétion prostatique et des vésicules séminales; augmentation de la dégénérescence focale des fibres myocardiques; baisse de l'hématopoïèse extramédullaire de la rate; augmentation du nombre de macrophages alvéolaires dans les poumons. • ≥ 10 mg/kg : diminution du gain pondéral et de l'apport alimentaire (+f); hypercholestérolémie (m); lésions cutanées; déplétion médullaire (m). • 40 mg/kg : augmentation du nombre de globules blancs et de neutrophiles; dégénérescence des testicules; fréquence accrue de diestrus. Aucune différence majeure quant au tableau de toxicité comparativement à la rapamycine. • DSET < 2,5 mg/kg.

Espèce (souche)	Durée	Voie	Nombre/ groupes	Dose (mg/kg)	Principaux résultats
Rat	2 sem.	Orale, gavage	10 mâles, 10 femelles	0; 1,5; 15 (en microémulsion), 0; 1,5; 15 (en dispersion solide)	<ul style="list-style-type: none"> Aucune différence pertinente entre la microémulsion et la dispersion solide quant au tableau de toxicité et à l'exposition.
Rat	4 sem. (et 2 sem. de rétablissement)	Orale, gavage	10 mâles, 10 femelles + 6 mâles, 6 femelles durant le rétablissement	0; 0,5; 1,5; 5; 15 Rétablissement : 0; 15	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 0,5 mg/kg : diminution du gain pondéral et de l'apport alimentaire (m); hémococoncentration; faible numération plaquettaire; hypercholestérolémie (m); myocardite chronique (m). ≥ 1,5 mg/kg : diminution du gain pondéral et de l'apport alimentaire (+f); hypertriglycéridémie (f); myocardite chronique (+f); atrophie médullaire du thymus; présence de macrophages alvéolaires spumeux; perte de cellules germinales des testicules; atrophie/baisse de la sécrétion des vésicules séminales; hypertrophie des cellules interstitielles des ovaires; déplétion des grains de sécrétion des glandes salivaires. ≥ 5 mg/kg : augmentation des neutrophiles; hypercholestérolémie (+f); faible taux d'albumine; opacité des fibres antérieures du cristallin; enflure/altération des fibres corticale antérieures du cristallin; atrophie/baisse de la sécrétion prostatique; atrophie utérine; amincissement de la corticale de l'os. 15 mg/kg : baisse de la numération des spermatozoïdes dans les testicules; diminution du contenu des épидидymes.

Espèce (souche)	Durée	Voie	Nombre/ groupes	Dose (mg/kg)	Principaux résultats
					<p>Renversement des modifications, sauf celles touchant les poumons, le cœur, les yeux et les testicules.</p> <ul style="list-style-type: none"> • DSET ~ 0,5 mg/kg.
Rat	4 sem. (et 2 sem. de rétablissement)	Orale, gavage	10 mâles, 10 femelles + 6 mâles, 6 femelles durant le rétablissement	0; 0,1; 0,25; 0,5; 1,5; Rétablissement : 0; 15	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 0,5$ mg/kg : atrophie médullaire du thymus. • 1,5 mg/kg : diminution du gain pondéral et de l'apport alimentaire; opacité des fibres antérieures du cristallin; hémococoncentration; baisse de la numération plaquettaire; hypercholestérolémie (m); myocardite chronique; augmentation des macrophages alvéolaires; hyperplasie des cellules interstitielles des ovaires; atrophie utérine; déplétion des grains de sécrétion des glandes salivaires. <p>Renversement des modifications, sauf celles touchant le cœur.</p> <ul style="list-style-type: none"> • EME : présence de macrophages alvéolaires dans les poumons, de vacuoles et de corpuscules multilamellaires. • DSET = 0,5 mg/kg.
Rat	26 sem. (et 4 sem. de rétablissement)	Orale, gavage	20 mâles, 20 femelles + 5 mâles, 5 femelles durant le rétablissement	0; 0,05; 0,1; 0,15; 0,5; 1,5 Rétablissement : 0; 1,5	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 0,15$ mg/kg : diminution du gain pondéral (f); atrophie médullaire du thymus (f). • $\geq 0,5$ mg/kg : hémococoncentration (m); faible numération plaquettaire (m); hausse du taux d'amylase (m); atrophie médullaire du thymus (+m); atrophie lymphoïde des nœuds lymphatiques; présence d'un pigment (lipofuscine) dans les cellules

Espèce (souche)	Durée	Voie	Nombre/ groupes	Dose (mg/kg)	Principaux résultats
					<p>épithéliales des tubules rénaux; augmentation de l'hydronéphrose (m); augmentation du nombre de macrophages alvéolaires et de l'infiltration lymphoïde périvasculaire; hypertrophie/hyperplasie des cellules gastriques productrices de mucus; hypertrophie/vacuolisation des cellules folliculaires de la thyroïde (m).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,5 mg/kg : diminution du gain pondéral (+m) et de l'apport alimentaire; hémococoncentration (+f); faible numération plaquettaire (+f); augmentation des neutrophiles; hypercholestérolémie (m) et hausse du taux d'amylase (+f), baisse des taux d'albumine (m) et de fer; pneumopathie interstitielle (m); hémosidérose splénique; déplétion des cellules germinales, vacuolisation tubulaire et présence de spermatozoïdes géants dans les testicules. Renversement des modifications, sauf celles touchant les poumons et les testicules. • Analyses spéciales sur les taux d'enzymes hépatiques de dégradation du médicament et sur le métabolisme en général : augmentation mineure de la formation de l'ensemble des métabolites et réduction de CYP2B1 et CYP2B2. • DSET = 0,15 mg/kg.

Espèce (souche)	Durée	Voie	Nombre/ groupes	Dose (mg/kg)	Principaux résultats
Singe	24 jours	Orale, gavage	1 mâle, 1 femelle	1 (4 j), 2 (3 j), 4 (4 j), 10 (3 j), 20 (4 j), 40 (3 j) 60 (3 j) 5-7 jours de sevrage thérapeutique après chacune des doses égales ou supérieures à 10	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 mg/kg : calme (f). • ≥ 20 mg/kg : hausse de la numération leucocytaire. • ≥ 40 mg/kg : calme (m), horripilation et pelotonnement (f). • 60 mg/kg : horripilation et pelotonnement (+m); baisse de l'activité lymphoïde dans le thymus, la rate et les nœuds lymphatiques.
Singe	2 sem.	Orale, gavage	1 mâle, 1 femelle	0; 5; 15; 45	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 mg/kg : horripilation, éruption cutanée sur la poitrine; augmentation du taux de fibrinogène (m), allongement du temps de céphaline activée; baisse de l'activité lymphoïde dans le thymus, la rate et les nœuds lymphatiques; hémorragie sous-endocardique/interstitielle touchant le cœur; baisse de la cellularité médullaire (f). • ≥ 15 mg/kg : calme; augmentation du taux de fibrinogène (+f); hémorragie sous-endocardique/interstitielle touchant le cœur (m). • 45 mg/kg : pelage rude, pelotonnement (f); perte pondérale et diminution de l'apport alimentaire; hyperglycémie et hypercholestérolémie (m); baisse du taux de phosphore (m); augmentation des globulines; hémorragie sous-endocardique/interstitielle touchant le cœur (f); baisse de la cellularité médullaire (f). • DSET < 5 mg/kg.
Singe	4 sem. (et	Orale,	3 mâles,	0; 1,5; 5; 15	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 1,5$ mg/kg : diminution

Espèce (souche)	Durée	Voie	Nombre/ groupes	Dose (mg/kg)	Principaux résultats
	2 sem. de rétablissement)	gavage	3 femelles + 2 mâles, 2 femelles durant le rétablissement	Rétablissement : 0; 15	<p>de l'apport alimentaire (f); augmentation du taux de fibrinogène; baisse du taux de phosphore; atrophie lymphoïde de la rate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 mg/kg : augmentation des lésions cutanées; diminution de l'apport alimentaire (+m); réduction des globules rouges, augmentation des taux d'$\alpha 2$-globulines et de β-globulines, baisse du taux d'albumine et du rapport albumine/globuline (m); atrophie médullaire du thymus; augmentation de l'histiocytose touchant l'intestin grêle (f). • 15 mg/kg : horripilation, rougeur de l'abdomen (m); augmentation de la numération des leucocytes, des neutrophiles et des monocytes; augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase; augmentation des taux d'$\alpha 2$-globulines et de β-globulines et baisse du taux d'albumine et du rapport albumine/globuline (+f); baisse du taux de sodium dans l'urine; augmentation de l'histiocytose touchant l'intestin grêle (+m). • DSET = 1,5 mg/kg.
Singe	26 sem.	Orale, gavage	4 mâles, 4 femelles + 4 mâles, 4 femelles comme témoins et 2 mâles, 2 femelles recevant une	0; 0,1; 0,5; 1,5; 5	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 0,5$ mg/kg : augmentation des lésions cutanées (m); diminution du gain pondéral; atrophie lymphoïde de la rate; déplétion lymphoïde des nœuds lymphatiques; agrégation de macrophages dans l'intestin grêle.

Espèce (souche)	Durée	Voie	Nombre/ groupes	Dose (mg/kg)	Principaux résultats
			dose élevée		<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 1,5$ mg/kg : sacrifice prématuré (2 m) au cours des semaines 14 et 25 en raison d'un mauvais état de santé; augmentation des lésions cutanées (+f); baisse de l'apport alimentaire; réduction des valeurs relatives aux érythrocytes; augmentation des neutrophiles/monocytes et du fibrinogène; baisse du taux de phosphore; hypercholestérolémie; atrophie corticale et médullaire du thymus; dégénérescence/nécrose myocardique (1 m); dégranulation des cellules exocrines du pancréas (m); diminution du développement folliculaire et atrésie ovarienne. • 5 mg/kg : arrêt prématuré du traitement aux semaines 9 et 10 en raison de lésions cutanées, d'un mauvais état de santé et d'une perte pondérale; augmentation des taux d'α2-globulines et de β-globulines et baisse du taux d'albumine et du rapport albumine/globuline; hypertriglycéridémie, augmentation de l'inflammation de la muqueuse du côlon; dégénérescence/nécrose myocardique (m); dégranulation des cellules exocrines du pancréas et augmentation de la dégénérescence des îlots de Langerhans; vacuolisation des surrénales. • Virologie : infection du

Espèce (souche)	Durée	Voie	Nombre/ groupes	Dose (mg/kg)	Principaux résultats
					<p>plasma (y compris au test préliminaire) et du tissu cardiaque par le virus Cocksackie.</p> <ul style="list-style-type: none"> DSET = 0,5 mg/kg.
Singe	39/52 sem.	Orale, gavage	4 mâles, 4 femelles	0; 0,1; 0,3; 0,9	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 0,3 mg/kg : diarrhée/selles molles (m); réduction pondérale et de l'apport alimentaire (2 m); augmentation des neutrophiles (f); atteintes inflammatoires du tube digestif; atrophie testiculaire. 0,9 mg/kg : arrêt du traitement après 39 semaines; 1 mâle et 2 femelles sacrifiés prématurément en raison d'un mauvais état de santé consécutif à une diarrhée/des selles molles et à une inflammation/ulcération du côlon; perte pondérale et réduction de l'apport alimentaire; augmentation du taux de fibrinogène (f). DSENO = 0,1 mg/kg.
Pourceau miniature	2 sem.	Orale, gavage	1 mâle, 1 femelle	0; 0,5; 1,5; 5	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 0,5 mg/kg : baisse de la numération plaquettaire et lymphocytaire; augmentation du taux de créatinine (f); augmentation de l'atrophie des canalicules séminifères des testicules; lymphocytolyse dans le cortex thymique; baisse de l'activité des centres germinatifs des nœuds lymphatiques. ≥ 1,5 mg/kg : baisse du taux d'albumine, de γ-globulines et du rapport albumine/globuline; augmentation des β1-globulines. 5 mg/kg : sacrifice

Espèce (souche)	Durée	Voie	Nombre/ groupes	Dose (mg/kg)	Principaux résultats
					prématuré (f) en raison d'une pneumonite; augmentation du taux de créatinine (m).
Pourceau miniature	4 sem. (et 4 sem. de rétablissement)	Orale, gavage	3 mâles, 3 femelles + 2 mâles, 2 femelles durant le rétablissement	0; 1,5; 5; 15 Rétablissement : 15	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 1,5$ mg/kg : diarrhée liée à une augmentation de l'infestation de l'intestin par des coccidies (m); diminution du gain pondéral et de l'apport alimentaire (m); augmentation du taux de fibrinogène et du nombre de neutrophiles (m); baisse du taux d'albumine et du rapport albumine/globuline (m); baisse du taux de phosphore, de phosphatases alcalines et de γ-globulines; augmentation des α_2-globulines et des β_1-globulines; augmentation du pourcentage de β-lipoprotéines et diminution du pourcentage de chylomicrons (m); atrophie thymique; atrophie/baisse de l'activité lymphoïde dans les nœuds lymphatiques; myélite et encéphalite focale (m); augmentation de la dermatite; augmentation de l'atrophie tubulaire testiculaire et oligospermie dans les épидидymes. • ≥ 5 mg/kg : déplétion lymphoïde de la rate (1 f); présence de follicules nécrosés dans l'utérus; microvacuolisation des surrénales. • 15 mg/kg : diarrhée (+f) et 1 décès (m)/sacrifices prématurés (3 m/1 f) pour cause d'érosion intestinale et d'infestation par des

Espèce (souche)	Durée	Voie	Nombre/ groupes	Dose (mg/kg)	Principaux résultats
					coccidies; diminution du gain pondéral et de l'apport alimentaire (+f); baisse de la numération plaquettaire (m); augmentation de l'urée et de la créatinine (2f); baisse de la cholinestérase; hausse du cholestérol LDL (LDL3 à LDL6) et baisse du cholestérol HDL2a; déplétion lymphoïde de la rate (m); vacuolisation des cellules exocrines du pancréas et nécrose (m); atrophie vaginale et utérine. Renversement des modifications, sauf celles touchant les testicules. <ul style="list-style-type: none"> • DSET < 1,5 mg/kg.
Abréviations : DSET = dose sans effet toxique, DSENO = dose sans effet nocif observé, m = mâles, f = femelles, +m = (f+m), +f = (m+f), EME = examen au microscope électronique, j. = jours, sem. = semaines					

En somme, les principaux organes cibles étaient les suivants : appareil reproducteur (dégénérescence tubulaire testiculaire, diminution de la quantité de sperme dans les épидидymes et atrophie utérine) chez plusieurs espèces; poumons (augmentation du nombre de macrophages alvéolaires) chez le rat et la souris; et yeux (opacité des fibres antérieures du cristallin) chez le rat seulement. Des atteintes rénales mineures ont été observées chez le rat (exacerbation liée à l'âge de la lipofuscine dans les cellules épithéliales des tubules rénaux, augmentation de l'hydronéphrose) et la souris (exacerbation des lésions préexistantes). Aucun signe de toxicité rénale n'a été mis en évidence chez le singe et le pourceau miniature.

Des affections préexistantes (myocardite chronique chez le rat, infection du plasma et du cœur par le virus Coxsackie chez le singe, infestation du tube digestif par des coccidies chez le pourceau miniature, lésions cutanées chez la souris et le singe) ont semblé être spontanément exacerbées par l'évérolimus. De façon générale, ces effets ont été observés alors que l'exposition systémique était équivalente ou supérieure à la plage d'exposition thérapeutique, à l'exception des effets observés chez le rat qui se sont produits à une exposition plus faible en raison d'une distribution tissulaire importante.

Études sur le pouvoir carcinogène et la génotoxicité

Les études de génotoxicité comprenant des paramètres d'évaluation pertinents n'ont révélé aucun signe d'effets clastogènes ou mutagènes. L'administration d'évérolimus pendant une période pouvant atteindre 2 ans n'a montré aucun potentiel oncogène chez la souris et le rat jusqu'aux doses les plus élevées correspondant respectivement à 3,9 et à 0,2 fois l'exposition clinique estimée à une dose quotidienne de 10 mg.

Études sur la fertilité, le développement embryofœtal et le développement prénatal et postnatal

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. La motilité et le nombre des spermatozoïdes, ainsi que les taux de testostérone plasmatique, ont été diminués à 5 mg/kg, dose qui correspond à l'exposition thérapeutique (52 ng.h/mL et 414 ng.h/mL, respectivement, par comparaison à 560 ng.h/mL, exposition chez l'être humain traité à 10 mg/jour) et qui a entraîné une baisse de la fertilité des mâles. Ces altérations ont été réversibles. La fertilité des femelles n'a pas été modifiée, mais l'évérolimus a franchi la barrière placentaire et s'est avéré toxique pour le conceptus. Chez la rate, à une exposition générale inférieure à l'exposition thérapeutique, l'évérolimus a provoqué des effets toxiques chez l'embryon et le fœtus, qui se sont manifestés sous la forme d'une mortalité et d'une réduction du poids du fœtus. La fréquence des modifications et des malformations du squelette (par exemple, fissure sternale) était plus élevée à des doses de 0,3 et de 0,9 mg/kg. Chez le lapin, l'embryotoxicité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives. Les effets de l'évérolimus sur le développement prénatal et postnatal chez le rat se sont limités à une légère modification du poids et de la survie de la première génération filiale (F₁) à des doses \geq 0,1 mg/kg et n'ont révélé aucun potentiel toxique particulier.

Étude chez l'animal jeune

Au cours d'une étude sur l'effet de l'évérolimus sur le développement de jeunes rats, l'administration par voie orale de doses de 0,15, de 0,5 et de 1,5 mg/kg du 7^e au 70^e jour suivant la naissance, suivie de périodes de rétablissement de 13 et de 26 semaines, a révélé des effets toxiques généraux à toutes les doses, incluant une diminution du gain pondéral absolu et de l'apport alimentaire et un retard dans l'atteinte de certains repères pour ce qui est de l'évaluation du développement. Ces effets se sont tous renversés, complètement ou en partie, après l'arrêt du traitement. Il semble qu'il n'y ait aucune différence significative quant à la sensibilité des animaux jeunes aux effets indésirables de l'évérolimus par rapport à celle qu'ont affichée les animaux adultes, à l'exception possible d'effets touchant le cristallin du rat (les jeunes semblaient y être plus vulnérables).

Chez le jeune singe (d'environ 1 an), l'administration orale d'évérolimus à des doses pouvant atteindre 0,5 mg/kg pendant 4 semaines n'a pas entraîné d'effet toxique significatif.

RÉFÉRENCES

1. Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP (2009). A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer*; 2438-46.
2. Amato RJ, Misellati A, Khan M, Chiang S (2006). A phase II trial of RAD001 in patients (Pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *J Clin Oncol*; 24(18 Suppl): résumé 4530.
3. Baselga J, Campone M, Piccart M, *et al.* (2012). Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*; 366(6): 520-529.
4. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberget BA, *et al.* (2012). Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. www.thelancet.com Publication en ligne le 11 janvier 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61767-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61767-X).
5. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, *et al.* (2015). Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*; 0:1-9.
6. Boulay A, Zumstein-Mecker S, Stephan C, *et al.* (2004). Antitumor efficacy of intermittent treatment schedules with the rapamycin derivative RAD001 correlates with prolonged inactivation of ribosomal protein S6 kinase 1 in peripheral blood mononuclear cells. *Cancer Res*; 64: 252-61.
7. Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, *et al.* (2009). Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163. *J Clin Oncol*; 27: 4536-41.
8. Escudier B, Ravaud A, Oudard S, *et al.* (2008). Phase-3 randomised trial of everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 8): viii45 (résumé 720). Site Web : <http://www.esmo.org/fileadmin/media/presentations/977/937/2240%20Escudier%20ESMO%202008%20Final.pptx.pdf> (dernière consultation le 12 novembre 2009).
9. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, *et al.* (2014) Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. *Lancet Oncol*;15: 1513-20.
10. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, *et al.* (2013) Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*; 381:125-32.

11. Jac J, Amato RJ, Giessinger S, Saxena S, Willis JP (2008). A phase II study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic renal cell carcinoma which has progressed on tyrosine kinase inhibition therapy. *J Clin Oncol*; 26(Suppl): résumé 5113.
12. Jac J, Giessinger S, Khan M, *et al.* (2007). A phase II trial of RAD001C in patients (Pts) with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*; 25(18 Suppl): 261s (résumé 5107).
13. Knox J (2008). Progression-free survival as endpoint in metastatic RCC? *Lancet*; 372: 427-9.
14. Krueger DA, Care M., Holland K, *et al.* (2010). Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis. *N Engl J Med*; 363: 1801-11.
15. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, *et al.* (2008). RAD001 vs placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFr-TKI therapy: results from a randomized, double-blind multicenter Phase-3 study. *J Clin Oncol*; 26(Suppl): résumé LBA5026.
16. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, *et al.* (2008). Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*; 372: 449-56.
17. O'Donnell A, Faivre S, Burris HA, *et al.* (2008). Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*; 26: 1588-95.
18. Porter LL, Burris A, Jones SF, *et al.* (2006). Summary of results in patients with metastatic renal cell cancer (RCC) for phase I studies of RAD001 (everolimus). *J Clin Oncol*; 24(18 Suppl): résumé 14599.
19. Rugo HS, Seneviratne L, Beck T, *et al.* (2016). Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017. Publié le 14 mars 2017.
20. Taberero J, Rojo F, Calvo E, *et al.* (2008). Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*; 26: 1603-10.
21. Tanaka C, O'Reilly T, Kovarik JM, *et al.* (2008). Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol*; 26: 1596-602.
22. Yao J, Shah M, Tetsuhide I, *et al.* (2011). Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*; 364: 514-523.

23. Yao J, Fazio N, Singh S, *et al.* (2016). Everolimus for the treatment of advanced non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4); a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*; 5;387(10022):968-77.
24. Everolimus in advanced non-functional neuroendocrine tumors (NET) of lung or gastrointestinal (GI) origin: Efficacy and safety results for the placebo-controlled, double-blind, multicenter, Phase 3 RADIANT-4 study. Résumé ECC 2015.
25. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, *et al.* (2011). Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. www.thelancet.com Publication en ligne le 25 novembre 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)61742-X.
26. French JA, Lawson JA, Yapici Z, *et al.* (2016). Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. www.thelancet.com Publication en ligne le 6 septembre 2016 DOI:10.1016/S0140-6736(16)31419-2.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **AFINITOR^{MD}**
(comprimés d'évérolimus)
et
AFINITOR^{MD} DISPERZ^{MC}
(comprimés d'évérolimus pour suspension orale)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée suite à l'homologation d'AFINITOR^{MD} et d'AFINITOR^{MD} DISPERZ^{MC} pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AFINITOR^{MD} et d'AFINITOR^{MD} DISPERZ^{MC}. Pour toute question au sujet de ces médicaments, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez ce dépliant, car vous voudrez peut-être le relire. Ce médicament vous a été prescrit pour votre usage personnel. Ne le donnez à personne d'autre et ne l'utilisez pas à d'autres fins.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

AFINITOR est utilisé pour traiter :

- le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif chez les femmes ménopausées chez lesquelles certains autres médicaments (le létrozole ou l'anastrozole) ne parviennent plus à maîtriser la maladie; on l'administre dans ces cas avec un médicament appelé *exémestane*. On ne sait pas si AFINITOR prolonge la survie globale ni s'il améliore la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé;
- un type de cancer du pancréas appelé *tumeurs neuroendocrines pancréatiques* (TNEP) qui a évolué et qui ne peut être traité au moyen d'une chirurgie;
- un type de cancer appelé *tumeurs neuroendocrines* (TNE) *du tube digestif* ou *du poumon* qui a évolué et qui ne peut être traité au moyen d'une chirurgie;
- le cancer du rein métastatique (lorsque les cellules cancéreuses se sont propagées du rein à d'autres parties du corps) après l'échec du traitement par le sunitinib ou le sorafénib. On ne sait pas si AFINITOR prolonge la survie globale ni s'il améliore la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du rein;
- une maladie génétique appelée *sclérose tubéreuse de Bourneville* (STB) chez les patients adultes qui sont atteints d'angiomyolipome rénal (une tumeur du rein) et qui n'ont pas besoin d'une chirurgie immédiate;

AFINITOR DISPERZ est utilisé pour traiter :

- les crises épileptiques associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui ne sont pas maîtrisées efficacement par les médicaments antiépileptiques chez les enfants et les adultes. AFINITOR DISPERZ est la seule préparation qui devrait être utilisée pour traiter les patients qui présentent des crises épileptiques associées à la STB.

AFINITOR et AFINITOR DISPERZ sont utilisés pour traiter :

- l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG), une tumeur du cerveau observée en présence d'une maladie génétique appelée *sclérose tubéreuse de Bourneville* (STB), chez les patients qui ne sont pas admissibles à la chirurgie.

Les effets de ce médicament :

L'évérolimus contenu dans AFINITOR et AFINITOR DISPERZ agit en bloquant une enzyme spécifique qui est impliquée dans la croissance et la division des cellules de la tumeur. Cela peut aider à ralentir la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses du rein et des cellules neuroendocrines pancréatiques, de même qu'à réduire la taille des tumeurs du cerveau (ASCG) et des tumeurs du rein (angiomyolipomes) associées à une maladie génétique appelée *sclérose tubéreuse de Bourneville* (STB). Lorsqu'il est administré conjointement avec l'exémestane, l'évérolimus contenu dans AFINITOR peut ralentir la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses du sein. L'évérolimus contenu dans AFINITOR DISPERZ peut réduire la fréquence des crises épileptiques chez les patients atteints de STB.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'évérolimus, au sirolimus (RAPAMUNE^{MD}) ou au temsirolimus (TORISEL^{MD}), ou à n'importe lequel des ingrédients d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ énumérés dans la section ci-dessous intitulée « Les ingrédients non médicinaux ».

L'ingrédient médicinal :

Évérolimus.

Les ingrédients non médicinaux :

AFINITOR : crosprovidone, hydroxytoluène butylé (E321), hypromellose, lactose anhydre, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

AFINITOR DISPERZ : crosprovidone, cellulose microcristalline, hydroxytoluène butylé (E321), hypromellose, lactose monohydraté, mannitol, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

La présentation :

AFINITOR

Les comprimés AFINITOR, dosés à 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg, sont de forme oblongue, de couleur blanche à légèrement

jaunâtre, non sécables et avec un bord biseauté.

Chaque comprimé dosé à 2,5 mg renferme 2,5 mg d'évérolimus et porte l'inscription « LCL » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Chaque comprimé dosé à 5 mg renferme 5 mg d'évérolimus et porte l'inscription « 5 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Chaque comprimé dosé à 7,5 mg renferme 7,5 mg d'évérolimus et porte l'inscription « 7P5 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Chaque comprimé dosé à 10 mg renferme 10 mg d'évérolimus et porte l'inscription « UHE » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Comprimés dosés à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg : chaque plaquette alvéolée contient 10 comprimés. Chaque boîte renferme 3 plaquettes alvéolées.

Comprimés dosés à 7,5 mg : chaque plaquette alvéolée contient 7 comprimés. Chaque boîte renferme 4 plaquettes alvéolées.

AFINITOR DISPERZ (pour le traitement de l'ASCG et/ou des crises épileptiques associées à la STB)

Les comprimés AFINITOR DISPERZ pour suspension orale, dosés à 2 mg, 3 mg et 5 mg, sont de forme ronde, plats, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, non sécables et avec un bord biseauté.

Chaque comprimé pour suspension orale dosé à 2 mg renferme 2 mg d'évérolimus et porte l'inscription « D2 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Chaque comprimé pour suspension orale dosé à 3 mg renferme 3 mg d'évérolimus et porte l'inscription « D3 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Chaque comprimé pour suspension orale dosé à 5 mg renferme 5 mg d'évérolimus et porte l'inscription « D5 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Chaque plaquette alvéolée contient 10 comprimés pour suspension orale. Chaque boîte renferme 3 plaquettes alvéolées.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, TNE au stade avancé et cancer du rein métastatique : Le traitement par AFINITOR doit être prescrit et pris en charge par un médecin qui possède de l'expérience dans l'administration de médicaments anticancéreux.

Angiomyolipome du rein associé à la STB : Les comprimés AFINITOR doivent être prescrits et pris en charge par un médecin qui possède de l'expérience dans le traitement de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

On ignore quelle pourrait être la meilleure durée de traitement par AFINITOR chez les patients souffrant d'angiomyolipome du rein associé à la STB. Chez certaines patientes ayant reçu AFINITOR, un arrêt des saignements menstruels (aménorrhée secondaire) a été observé et constitue un risque éventuel du traitement.

ASCG associé à la STB : Le traitement par AFINITOR et AFINITOR DISPERZ doit être prescrit et pris en charge par un médecin qui possède de l'expérience dans le traitement de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

On ignore quelle pourrait être la meilleure durée de traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ chez les patients souffrant d'un ASCG; on a toutefois déjà observé une reprise de la croissance tumorale après l'interruption du traitement.

AFINITOR et AFINITOR DISPERZ ne doivent pas être utilisés chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) qui ont des problèmes de foie.

Selon les résultats des études réalisées chez l'animal, il existe un risque de retard du développement chez les patients qui prennent de l'évérolimus.

AFINITOR et AFINITOR DISPERZ ne sont pas interchangeables. Consultez la section **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**.

Des effets secondaires graves ont été signalés durant le traitement par AFINITOR, notamment :

- une pneumonite non infectieuse (y compris une maladie interstitielle);
- des infections;
- une insuffisance rénale.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'entreprendre un traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ si vous :

- avez actuellement des problèmes de foie ou avez déjà eu une maladie du foie;
- souffrez d'une infection. Le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ peut vous rendre plus vulnérable aux infections. Certaines infections se sont révélées mortelles chez des adultes et des enfants;
- avez déjà souffert d'hépatite B, car le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ pourrait réactiver cette affection;
- êtes atteint de diabète (taux élevé de sucre dans le sang);
- présentez des taux élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- présentez une faible quantité de cellules sanguines;
- prévoyez subir ou avez récemment subi une intervention chirurgicale, ou si vous présentez une plaie chirurgicale qui n'est pas encore cicatrisée. AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ pourrait influencer la façon dont guérissent les plaies;
- êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez le devenir. AFINITOR et AFINITOR DISPERZ ne sont pas recommandés pendant la grossesse, car leur utilisation peut

nuire à l'enfant à naître;

- allaitez. Vous ne devez pas allaiter durant un traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ ni durant les 2 semaines qui suivent votre dernière dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ, car ces médicaments peuvent nuire au bébé allaité;
- devez recevoir un vaccin ou êtes en contact avec quelqu'un qui a reçu un vaccin à virus vivant. Chez les enfants atteints de STB, il faudra envisager d'administrer tous les vaccins à virus vivant recommandés chez l'enfant avant d'entreprendre le traitement, selon les lignes directrices locales;
- avez des problèmes de reins, puisqu'une insuffisance rénale a été rapportée chez quelques patients traités par AFINITOR;
- prenez des médicaments qui ont des effets sur la coagulation du sang ou qui peuvent augmenter le risque de saignement, ou si vous avez déjà eu dans le passé des problèmes de saignement, car la prise d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ peut aggraver le saignement;
- êtes allergique ou croyez être allergique à un ingrédient d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ qui peut entraîner une enflure des voies respiratoires et de la langue et/ou de la difficulté à respirer;
- prenez d'autres médicaments.

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, TNE au stade avancé et cancer du rein métastatique : AFINITOR ne doit pas être administré chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Angiomyolipome du rein associé à la STB : AFINITOR et AFINITOR DISPERZ ne doivent pas être administrés chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans qui sont atteints d'angiomyolipome du rein associé à la STB.

ASCG associé à la STB : AFINITOR et AFINITOR DISPERZ peuvent être administrés chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans qui ont une fonction hépatique (du foie) normale.

Crises épileptiques associées à la STB : AFINITOR DISPERZ peut être administré chez les patients de 2 ans et plus ayant une fonction hépatique normale.

Ce que vous devez savoir durant votre traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ

Femmes aptes à procréer : AFINITOR et AFINITOR DISPERZ peuvent être nocifs pour l'enfant à naître ou le bébé allaité. Vous devez utiliser un moyen contraceptif très efficace pendant toute la durée du traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ et les 8 semaines qui suivent l'arrêt du traitement, même si vous n'avez pas encore eu vos premières règles. Bien que l'absence de règles (aménorrhée) puisse survenir durant le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ, la grossesse demeure possible et l'emploi d'une méthode de contraception très efficace doit être maintenu. Si vous croyez être enceinte, consultez votre médecin. Si vos règles sont irrégulières ou en retard, ou si elles cessent (aménorrhée), consultez votre médecin.

Fertilité : AFINITOR et AFINITOR DISPERZ peuvent nuire à votre capacité de devenir enceinte ou de concevoir un enfant (fertilité). L'arrêt des saignements menstruels (aménorrhée secondaire) a été observé chez des patientes recevant AFINITOR. Chez certains patients de sexe masculin, on a noté des taux anormaux des hormones nécessaires à la production des spermatozoïdes ainsi que l'absence de spermatozoïdes.

Surveillance durant le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ : Vous passerez de façon régulière des analyses sanguines pendant le traitement. Elles permettront de surveiller la quantité de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes) dans votre organisme, le fonctionnement de vos reins (taux de créatinine, d'azote uréique du sang ou de protéines urinaires) et de votre foie (taux d'enzymes du foie), ainsi que vos taux sanguins de cholestérol, de triglycérides et de sucre.

Si vous recevez AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ pour le traitement d'un ASCG, vous devez vous soumettre régulièrement à des tests sanguins visant à mesurer la quantité d'évérolimus dans votre sang; ces analyses aideront votre médecin à établir la dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ que vous devez prendre.

Si vous recevez AFINITOR DISPERZ pour le traitement de crises épileptiques associées à la STB, vous devrez subir régulièrement à des tests sanguins visant à mesurer la quantité d'évérolimus dans votre sang. Ces analyses aideront votre médecin à établir la dose d'AFINITOR DISPERZ que vous devez prendre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aviser votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'entreprendre un traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre, tels que :

- les médicaments utilisés pour traiter des infections (antifongiques comme le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le fluconazole; antibiotiques tels que la clarithromycine, la télichromycine ou l'érythromycine);
- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampine ou la rifabutine;
- le millepertuis (aussi connu sous les noms *Hypericum perforatum* ou herbe de Saint-Jean);
- les médicaments visant à faire cesser les crises d'épilepsie ou les convulsions (anticonvulsivants tels que la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine ou le phénobarbital);
- les médicaments utilisés pour traiter le sida/infection par le VIH comme le ritonavir, l'amprénavir, le fosamprénavir, l'éfavirenz ou la névirapine;
- les médicaments utilisés pour traiter des maladies cardiaques ou l'hypertension (haute pression) (comme le vérapamil ou le diltiazem);
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension ou d'autres troubles cardiovasculaires;

- les médicaments de la classe des statines (p. ex., atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine ou simvastatine) qu'on utilise pour abaisser les taux sanguins de lipides ou de cholestérol;
- la cyclosporine, un médicament utilisé pour empêcher l'organisme de rejeter un organe greffé;
- l'aprépitant, un médicament utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements;
- le midazolam, un médicament qu'on utilise pour traiter les crises convulsives aiguës ou comme sédatif avant ou pendant une intervention chirurgicale ou médicale;
- les médicaments contenant du pimozide, de la quinidine ou de l'ergotamine, car la concentration de ces médicaments dans votre sang pourrait être affectée s'ils sont pris en même temps qu'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ.

Chez les patients souffrant d'un ASCG qui prennent des anticonvulsivants, une augmentation ou une réduction de la dose de ces médicaments pourrait également nécessiter une modification de la dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ.

Chez les patients ayant des crises épileptiques associées à la STB qui prennent des anticonvulsivants, une augmentation ou une réduction de la dose de ces médicaments pourrait également nécessiter une modification de la dose d'AFINITOR DISPERZ.

Pendant le traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ, ne commencez pas à prendre d'autres médicaments, y compris des médicaments d'ordonnance, des médicaments en vente libre et des produits naturels ou à base d'herbes médicinales, sans d'abord en parler au médecin qui vous a prescrit AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

AFINITOR et AFINITOR DISPERZ ne sont pas interchangeables. Assurez-vous d'utiliser les comprimés qui vous ont été prescrits, et vérifiez auprès du pharmacien qu'on vous a remis les bons comprimés. Ne mélangez pas les deux préparations. Ne passez pas d'une préparation à l'autre sans que votre médecin vous demande de le faire.

Votre médecin vous dira combien de comprimés AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ vous devez prendre. Suivez ses directives à la lettre.

AFINITOR et AFINITOR DISPERZ doivent être pris tous les jours, environ à la même heure (préférentiellement le matin), toujours à jeun ou toujours avec des aliments.

AFINITOR

Les comprimés AFINITOR doivent être pris par la bouche, une fois par jour. Vous devez avaler les comprimés entiers avec un verre d'eau, sans les croquer ni les écraser.

AFINITOR DISPERZ (pour le traitement de l'ASCG ou des crises épileptiques associées à la STB)

Les comprimés pour suspension orale AFINITOR DISPERZ ne doivent pas être croqués, écrasés ou avalés. N'utilisez que de l'eau du robinet ou de l'eau non pétillante pour préparer la suspension à l'aide des comprimés AFINITOR DISPERZ. N'utilisez pas de jus ni d'autres liquides (voir **Préparation de la suspension**). Prenez les comprimés AFINITOR DISPERZ sous forme de suspension seulement. Vous pouvez préparer la suspension dans une seringue pour administration orale ou dans un petit verre à boire. La suspension doit être bue dès qu'elle est prête. Si vous ne la buvez pas au cours des 60 minutes qui suivent sa préparation, vous devez la jeter et préparer une nouvelle dose d'AFINITOR DISPERZ.

Mode d'emploi et manipulation d'AFINITOR DISPERZ

On conseille aux soignants d'éviter le contact avec la suspension AFINITOR DISPERZ. Étant donné qu'AFINITOR DISPERZ peut être nocif pour l'enfant à naître, la suspension doit être préparée, dans la mesure du possible, par une personne adulte qui n'est pas enceinte ni ne planifie le devenir. Bien se laver les mains avant et après la préparation de la suspension.

Préparation de la suspension


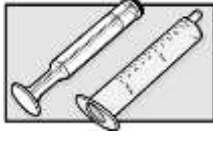




Fournitures requises pour préparer la suspension dans une seringue pour administration orale


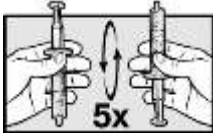
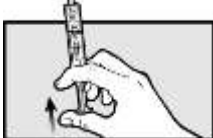





- Plaquette alvéolée de comprimés pour suspension orale AFINITOR DISPERZ
- Ciseaux pour ouvrir la plaquette alvéolée
- 2 verres à boire propres
- Environ 30 mL d'eau
- Seringue pour administration orale de 10 mL (destinée à un usage unique)



Fournitures requises pour préparer la suspension dans un petit verre à boire

- Plaquette alvéolée de comprimés pour suspension orale AFINITOR DISPERZ
- Ciseaux pour ouvrir la plaquette alvéolée
- Contenant de 30 mL pour mesurer l'eau (vous pouvez en demander un à votre pharmacien)
- 1 verre à boire propre (pouvant contenir au maximum 100 mL)
- Eau pour préparer la suspension
- Cuillère pour brasser


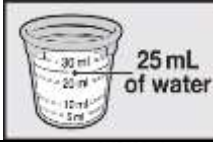





Préparation d'une dose de suspension AFINTOR DISPERZ au moyen d'une seringue pour administration orale





	1. Bien se laver et se sécher les mains avant la préparation du médicament.
	2. Prendre une seringue pour administration orale de 10 mL et tirer sur le piston, puis le retirer complètement du cylindre de la seringue.
	3. À l'aide de ciseaux, couper la plaquette alvéolée le long des lignes pointillées. Retirer de la plaquette le nombre prescrit de comprimés pour suspension orale. Déposer immédiatement les comprimés pour suspension orale (maximum de cinq comprimés de 2 mg, de trois comprimés de 3 mg ou de deux comprimés de 5 mg) dans le cylindre de la seringue.
	4. Remettre le piston dans le cylindre de la seringue et le pousser jusqu'à ce qu'il vienne en contact avec les comprimés pour suspension orale.
	5. Remplir un verre à boire d'eau et prélever dans la seringue environ 5 mL d'eau en tirant lentement sur le piston.
	Remarque : Il n'est pas nécessaire de mesurer avec précision la quantité d'eau prélevée dans la seringue. En revanche, tous les comprimés pour suspension orale doivent être recouverts d'eau. Si des comprimés restent coincés dans la partie supérieure sèche de la seringue, taper doucement sur le cylindre pour les déplacer vers l'eau.
	6. Tenir la seringue pour administration orale en faisant pointer l'extrémité vers le haut. Tirer sur le piston pour laisser entrer environ 4 mL d'air dans la seringue.

	7. Mettre la seringue remplie dans le verre à boire propre et vide en faisant pointer l'extrémité vers le haut. La laisser reposer ainsi durant 3 minutes pour permettre aux comprimés pour suspension orale de se désagréger. Avant de poursuivre, s'assurer que les 3 minutes se sont écoulées et que les comprimés pour suspension orale se sont complètement désagregés.
	8. Retourner lentement la seringue vers le bas puis vers le haut, à cinq reprises, juste avant d'administrer la dose. Ne pas agiter la seringue.
	9. Tenir la seringue pour administration orale en faisant pointer l'extrémité vers le haut. Pousser doucement sur le piston pour expulser lentement la majeure partie de l'air contenu dans la seringue.
	10. Administrer tout le contenu de la seringue par la bouche en poussant sur le piston lentement et doucement, immédiatement ou dans les 60 minutes suivant sa préparation.
	11. Retirer délicatement la seringue de la bouche du patient.
	12. Plonger l'extrémité de la seringue dans le verre contenant de l'eau et tirer lentement sur le piston pour prélever environ 5 mL d'eau.
	13. Tenir la seringue pour administration orale en faisant pointer l'extrémité vers le haut. Tirer sur le piston pour laisser entrer environ 4 mL d'air dans la seringue.
	14. En gardant l'extrémité de la seringue pointée vers le haut, faire tourner doucement la seringue en décrivant des cercles de façon à mettre en suspension toute particule restante de médicament.
	15. Tenir la seringue pour administration orale en faisant pointer l'extrémité vers le haut. Pousser doucement sur le piston pour expulser lentement la majeure partie de l'air contenu dans la seringue.

	<p>16. Injecter tout le contenu de la seringue dans la bouche du patient en poussant sur le piston lentement et doucement.</p> <p>17. Retirer délicatement la seringue de la bouche du patient. Si la dose totale prescrite est supérieure à 10 mg, refaire les étapes 2 à 17 pour compléter la dose.</p> <p>18. Jeter la seringue dans les déchets domestiques.</p>
	<p>19. Se laver les mains.</p>

Préparation d'une dose de suspension AFINITOR DISPERZ au moyen d'un petit verre à boire

	<p>1. Bien se laver et se sécher les mains avant la préparation du médicament.</p>
	<p>2. Mettre environ 25 mL d'eau dans le verre à mesurer de 30 mL. Il n'est pas nécessaire de mesurer avec précision la quantité d'eau.</p>
	<p>3. Verser l'eau contenue dans le verre à mesurer dans un petit verre à boire (pouvant contenir au maximum 100 mL).</p>
	<p>4. À l'aide de ciseaux, couper la plaquette alvéolée le long des lignes pointillées. Retirer de la plaquette le nombre prescrit de comprimés pour suspension orale.</p> <p>5. Déposer dans l'eau le nombre prescrit de comprimés pour suspension orale (maximum de cinq comprimés de 2 mg, de trois comprimés de 3 mg ou de deux comprimés de 5 mg).</p>
	<p>6. Attendre 3 minutes pour permettre aux comprimés pour suspension orale de se désagréger.</p>
	<p>7. Brasser délicatement le contenu du verre avec une cuillère.</p>
	<p>8. Boire toute la suspension, immédiatement ou au cours des 60 minutes suivant sa préparation.</p>

	<p>9. Remplir de nouveau le verre avec la même quantité d'eau (environ 25 mL). Remuer le contenu à l'aide de la même cuillère.</p>
	<p>10. Boire immédiatement tout le contenu du verre afin de prendre tout médicament restant.</p> <p>Si la dose totale prescrite est supérieure à 10 mg, refaire les étapes 2 à 10 pour compléter la dose.</p>
	<p>11. Bien rincer le verre et la cuillère avec de l'eau, puis les essuyer avec une serviette de papier propre. Les ranger dans un endroit sec et propre jusqu'à la prochaine utilisation.</p>
	<p>12. Se laver les mains.</p>

Ne buvez pas de jus de pamplemousse et ne mangez pas de pamplemousse, de carambole ou de bigarade (orange de Séville). Ces aliments peuvent accroître la quantité d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ dans votre sang, peut-être à un niveau dangereux.

Continuez de prendre AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ aussi longtemps que vous l'indique votre médecin.

Posologie habituelle :

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, TNE, cancer du rein métastatique et angiomyolipome du rein associé à la STB : La posologie habituelle est de 10 mg à prendre par la bouche une fois par jour, tous les jours, environ à la même heure (préférentiellement le matin). Prenez toujours AFINITOR avec des aliments ou prenez-le toujours sans aliments.

Votre médecin pourrait vous recommander de prendre une dose plus élevée ou plus faible, selon vos besoins particuliers en matière de traitement (p. ex., si vous avez des problèmes de foie ou si vous prenez certains autres médicaments).

ASCG associé à la STB : Votre médecin déterminera la dose initiale d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ dont vous avez besoin en fonction de votre taille, de la santé de votre foie et des autres médicaments que vous prenez. Pendant votre traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ, vous devrez vous soumettre à des tests sanguins qui permettront de mesurer la quantité d'évérolimus dans votre sang et d'établir quelle serait la meilleure dose quotidienne pour vous.

Votre médecin pourrait devoir réduire votre dose d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ, de même qu'interrompre ou cesser votre traitement par AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ (p. ex., si

vous présentez des troubles pulmonaires ou respiratoires, ou des ulcères buccaux).

Crises épileptiques associées à la STB : Votre médecin déterminera la dose initiale d'AFINITOR DISPERZ dont vous avez besoin selon votre taille corporelle, la santé de votre foie et les autres médicaments que vous prenez. Vous devrez subir des analyses de sang au cours de votre traitement par AFINITOR DISPERZ pour que votre médecin puisse mesurer la quantité d'évérolimus dans votre sang et trouver la meilleure dose quotidienne pour vous.

Votre médecin pourrait devoir réduire votre dose d'AFINITOR DISPERZ, de même qu'interrompre ou cesser votre traitement par AFINITOR DISPERZ pour différentes raisons; par exemple, si vous présentez des troubles pulmonaires ou respiratoires, des plaies ou des ulcères dans la bouche, etc.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ, vous pouvez le faire jusqu'à 6 heures après l'heure à laquelle vous prenez habituellement le médicament.

Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis le moment où vous prenez normalement AFINITOR ou AFINITOR DISPERZ, sautez la dose ce jour-là. Le lendemain, prenez le médicament à l'heure prévue. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, AFINITOR et AFINITOR DISPERZ peuvent causer des effets secondaires.

Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, des TNE au stade avancé et du cancer du rein métastatique

Effets secondaires très fréquents :

Les effets secondaires ci-dessous peuvent se produire chez plus de 1 patient sur 10.

- Problèmes pulmonaires ou respiratoires (pneumonite)
- Infections
- Perte d'appétit
- Altération du goût (dysgueusie)
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Toux

- Saignements de nez (épistaxis)
- Essoufflement (dyspnée)
- Étourdissements
- Ulcères de la bouche : L'emploi d'AFINITOR peut entraîner la formation d'ulcères et de plaies dans la bouche. Votre médecin pourrait vous prescrire un rince-bouche spécial ou un gel buccal ne contenant pas d'alcool ni de peroxyde qui pourrait nécessiter une ordonnance. Si vous présentez de la douleur, de l'inconfort ou une plaie ouverte dans la bouche, **parlez-en à votre médecin.**
- Malaises gastriques, comme des maux de cœur (nausées), des vomissements, de la diarrhée et de la constipation
- Chute des cheveux
- Éruptions cutanées
- Sécheresse de la peau
- Démangeaisons (prurit)
- Troubles des ongles
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Inflammation des muqueuses
- Enflure des bras, des mains, des pieds, des chevilles, du visage ou d'autres parties du corps (signes d'œdème)
- Fièvre
- Perte de poids
- Faible quantité de cellules sanguines (globules) rouges (anémie)
- Taux élevé de glucose dans le sang
- Taux élevé de cholestérol
- Taux élevé de triglycérides
- Hypertension (haute pression)
- Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Taux élevé de phosphate dans le sang
- Douleur aux bras et aux jambes, à la bouche et à la gorge, au dos ou aux articulations
- Difficulté à dormir (insomnie)

Si l'une de ces manifestations vous affecte gravement, **informez-en votre médecin.**

Effets secondaires fréquents :

Les effets secondaires suivants peuvent se produire chez 1 à 10 patients sur 100.

- Blocage ou obstruction d'un vaisseau sanguin (veine) de la jambe (thrombose veineuse profonde). Les symptômes peuvent être une enflure et/ou une douleur dans une des jambes, habituellement au mollet, ainsi qu'une peau rouge ou chaude dans la région atteinte.
- Douleur à la poitrine, toux, hoquet et respiration rapide (signes d'une accumulation de liquide entre les couches de tissus qui tapissent les poumons et la cavité de la poitrine)
- Taux élevé de sucre dans le sang (diabète)
- Aggravation du diabète
- Déshydratation
- Embolie pulmonaire (trouble causé par le blocage d'une ou de plusieurs artères des poumons, qui peut se manifester par des symptômes soudains tels que l'essoufflement, la douleur thoracique et le crachement de sang). **Parlez immédiatement à votre médecin si cela se produit.**

- Crachement de sang (hémoptysie)
- Brûlures d'estomac (dyspepsie)
- Difficulté à avaler (dysphagie)
- Acné
- Éruption cutanée ou douleur sur la paume de la main ou la plante du pied (syndrome main-pied)
- Rougeur de la peau (érythème)
- Présence de protéines dans l'urine
- Insuffisance rénale
- Douleur à l'abdomen, à la poitrine ou à la mâchoire
- Faible quantité de lymphocytes, de plaquettes ou de globules blancs
- Excès de liquide autour des poumons
- Hémorroïdes ou saignement
- Faible taux de phosphate ou de calcium dans le sang
- Sensation de picotements ou d'engourdissements
- Spasme musculaire
- Frissons
- Enflure des paupières
- Écoulement nasal
- Taux élevé d'enzymes du foie
- Problèmes de cœur, tachycardie (battements accélérés), insuffisance cardiaque (essoufflement, difficulté à respirer en position couchée, enflure des pieds ou des jambes)
- Conjonctivite aiguë contagieuse
- Enflure des gencives (gingivite)
- Dépression
- Perte du goût (agueusie)

Si l'une de ces manifestations vous affecte gravement, **informez-en votre médecin.**

Effets secondaires peu fréquents :

Les effets secondaires suivants peuvent se produire chez 1 à 10 patients sur 1000.

- Type d'anémie appelée *érythroblastopénie chronique acquise*
- Apparition du diabète
- Cicatrisation anormale
- Absence de règles (aménorrhée)
- Perte d'audition

Si l'une de ces manifestations vous affecte gravement, **informez-en votre médecin.**

Traitement de l'angiomyolipome du rein associé à la STB

Effets secondaires très fréquents :

Les effets secondaires ci-dessous peuvent se produire chez plus de 1 patient sur 10.

- Faible quantité de cellules sanguines (globules) rouges (anémie)
- Faible quantité de cellules sanguines (globules) blanches (leucopénie)
- Taux élevé de cholestérol dans le sang (hypercholestérolémie)

- Ulcères de la bouche : L'emploi d'AFINITOR peut entraîner la formation d'ulcères et de plaies dans la bouche. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement faisant appel à un rince-bouche ou à un gel (parfois offert sur ordonnance seulement). Étant donné que certains rince-bouche ou gels peuvent empirer les ulcères, n'utilisez aucun produit de ce type avant d'en parler d'abord à votre médecin. Si vous présentez de la douleur, de l'inconfort ou une plaie ouverte dans la bouche, **parlez-en à votre médecin.**
- Infection de l'oreille moyenne
- Malaises gastriques, comme des maux de cœur (nausées)
- Vomissements
- Diarrhée
- Douleur au ventre
- Enflure des bras, des mains, des pieds, des chevilles ou d'autres parties du corps (signes d'œdème)
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Acné
- Éruption cutanée
- Démangeaisons (eczéma)
- Taux élevé dans le sang d'une enzyme appelée *lactico-déshydrogénase*, qui fournit de l'information sur la santé de certains organes
- Faible taux de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
- Douleur articulaire
- Maux de tête
- Toux
- Troubles menstruels tels que l'absence de règles (aménorrhée), des règles irrégulières ou des règles abondantes (ménorragie)

Effets secondaires fréquents :

Les effets secondaires suivants peuvent se produire chez 1 à 10 patients sur 100.

- Éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficulté à respirer ou à avaler, étourdissements, signes de réaction allergique grave (hypersensibilité)
- Troubles menstruels tels que des saignements vaginaux, le retard des règles ou des règles peu fréquentes (oligoménorrhée)
- Éruption s'accompagnant d'ampoules contenant du pus
- Éruption s'accompagnant de petites ampoules contenant du liquide sur la bouche (herpès buccal)
- Fièvre, toux, difficulté à respirer, respiration sifflante, signes d'inflammation des poumons (pneumonie)
- Inflammation des sinus et des passages nasaux (sinusite) pouvant s'accompagner de symptômes tels que les maux de tête et une sensation de pression dans les yeux, le nez ou les joues
- Faible taux de plaquettes (thrombocytopénie)
- Baisse d'un résultat particulier aux tests de la fonction pulmonaire (test du monoxyde de carbone)
- Taux élevé dans le sang d'une enzyme appelée *phosphatase alcaline*, qui fournit de l'information sur la santé de certains organes
- Taux élevé dans le sang d'une enzyme appelée *gamma-glutamyl-transférase*, qui fournit de l'information sur la santé du foie

- Taux élevé de lipides dans le sang (hyperlipidémie)
- Diminution de l'appétit
- Faible taux de fer (carence en fer)
- Maux de tête intenses souvent accompagnés de nausées, de vomissements et de sensibilité à la lumière (migraine)
- Altération du goût (dysgueusie)
- Perte du goût (agueusie)
- Saignement de nez (épistaxis)
- Excès de gaz dans les intestins (flatulences)
- Maladie inflammatoire de la peau caractérisée par une rougeur, des démangeaisons et des kystes contenant du liquide qui suintent et qui deviennent écailleux, croûteux ou durcis (dermatite acnéiforme)
- Sécheresse de la peau
- Fièvre, toux, difficulté à respirer, respiration sifflante, signes d'inflammation des poumons (pneumonite)
- Dépression
- Hausse soudaine et marquée de la tension artérielle (pression sanguine)
- Incapacité de dormir (insomnie)
- Agressivité
- Douleur dans la bouche
- Élévation du taux sanguin de l'hormone qui déclenche l'ovulation (hormone lutéinostimulante)
- Élévation du taux sanguin de l'hormone de reproduction chez la femme (hormone folliculo-stimulante)
- Enflure et/ou saignement des gencives, signes d'inflammation des gencives (gingivite)
- Douleur intense, parfois aiguë, dans la partie inférieure de l'abdomen et la région pelvienne s'accompagnant d'irrégularités menstruelles (kyste ovarien)

Si l'une de ces manifestations vous affecte gravement, **informez-en votre médecin.**

Traitement de l'ASCG associé à la STB

Effets secondaires très fréquents :

Les effets secondaires ci-dessous peuvent se produire chez plus de 1 patient sur 10.

- Infections telles qu'une inflammation des sinus et des passages nasaux (sinusite), une infection de l'oreille moyenne ou externe, une infection d'estomac, un mal de gorge et un écoulement nasal, des infections de la peau, la teigne (infection de la peau causée par un champignon), une infection des poils, une infection des voies urinaires, une conjonctivite, une infection des voies respiratoires supérieures et une pneumonie
- Ulcères de la bouche : L'emploi d'AFINITOR peut entraîner la formation d'ulcères et de plaies dans la bouche. Votre médecin pourrait vous prescrire un rince-bouche spécial ou un gel buccal ne contenant pas d'alcool ni de peroxyde (parfois offert sur ordonnance seulement). Si vous présentez de la douleur, de l'inconfort ou une plaie ouverte dans la bouche, **parlez-en à votre médecin.**
- Taux élevé de cholestérol dans le sang
- Grande quantité de gras dans le sang (taux élevé de

triglycérides)

- Toux
- Diarrhée et constipation
- Problème de peau (tel qu'une éruption cutanée, l'acné, une sécheresse de la peau ou des démangeaisons)
- Fièvre
- Faible quantité de globules blancs (les cellules sanguines qui combattent les infections; votre médecin vérifiera leur nombre régulièrement.)
- Vomissements
- Douleur à l'estomac
- Convulsions
- Maux de tête
- Étourdissements
- Congestion ou écoulement nasal
- Modification de la personnalité
- Perte d'appétit
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Haute pression (hypertension)
- Mal de gorge et écoulement nasal (rhinopharyngite)

Si l'une de ces manifestations vous affecte gravement, **informez-en votre médecin.**

Effets secondaires fréquents :

Les effets secondaires suivants peuvent se produire chez 1 à 10 patients sur 100.

- Abscès de membre
- Bronchite virale
- Faible quantité de cellules sanguines (globules) rouges (anémie)
- Agressivité
- Incapacité de dormir (insomnie)
- Agitation
- Convulsions
- Saignement de nez
- Inflammation de la gorge
- Inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite)
- Éruption cutanée de teinte rosée sur tout le corps (pityriasis rosé de Gibert)
- Présence de protéines dans les urines
- Troubles menstruels tels que l'absence de règles (aménorrhée) et les règles irrégulières
- Sensation de fatigue
- Irritabilité
- Difficulté à marcher (altération de la démarche)
- Diminution des taux d'anticorps dans le sang (consultez votre médecin)
- Taux accru de lipoprotéines de basse densité dans le sang
- Douleur dans la bouche
- Douleur dans la bouche ou dans la gorge
- Éruption cutanée caractérisée par l'apparition de petites ampoules remplies de liquide sur une peau rougie, signes d'une infection virale pouvant être grave (zona)

- Élévation du taux sanguin de l'hormone qui déclenche l'ovulation (hormone lutéinostimulante)
- Infection des voies urinaires
- Enflure et/ou saignement des gencives, signes d'inflammation des gencives (gingivite)
- Perte de poids
- Résultats anormaux aux épreuves de la fonction rénale
- Douleur abdominale
- Réduction du taux d'une protéine (fibrinogène) qui aide le sang à coaguler
- Infection bactérienne de la peau
- Absence de spermatozoïdes

Si l'une de ces manifestations vous affecte gravement, **informez-en votre médecin.**

Traitement des crises convulsives associées à la STB :

Effets secondaires très fréquents :

- Ulcères de la bouche. L'emploi d'AFINITOR® peut entraîner la formation d'ulcères et de plaies dans la bouche. Si vous présentez de la douleur, de l'inconfort ou une plaie ouverte dans la bouche, parlez-en à votre médecin. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement faisant appel à un rince-bouche ou à un gel. Étant donné que certains rince-bouche ou gels peuvent empirer les ulcères, n'utilisez aucun produit de ce type avant d'en parler d'abord à votre médecin.
- Diarrhée
- Vomissements
- Mal de gorge et écoulement nasal (rhinopharyngite)
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Fièvre
- Toux
- Faible quantité de globules blancs qui aident à combattre les infections (leucopénie, neutropénie). Cela peut augmenter le risque de contracter différents types d'infections.
- Faible quantité de globules rouges (anémie)
- Faible quantité de cellules sanguines appelées *plaquettes* (thrombopénie) qui sont responsables de maîtriser les saignements. Cela peut augmenter le risque de saignement.
- Grande quantité de gras appelé *cholestérol* dans le sang (hypercholestérolémie)
- Grande quantité de gras appelé *triglycérides* dans le sang (hypertriglycéridémie)
- Grande quantité d'enzymes du foie (hépatiques) dans le sang qui fournissent de l'information sur la santé du foie
- Grande quantité de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Taux élevé dans le sang d'une enzyme appelée *phosphatase alcaline*, qui fournit de l'information sur la santé de certains organes, surtout le foie et les os.

Effets secondaires fréquents :

- Éruption cutanée
- Constipation
- Mal de cœur (nausées)

- Gaz dans l'estomac et les intestins (flatulences)
- Inflammation de la paroi de l'estomac (gastrite)
- Douleur abdominale
- Sensation de fatigue
- Mal de gorge (pharyngite)
- Inflammation du tissu d'un ou des deux poumons (pneumonie), avec toux, fièvre et difficulté à respirer
- Inflammation de la paroi des sinus (espaces dans les os du visage autour du nez) (sinusite)
- Infection des voies urinaires
- Infection de l'estomac et des intestins par un virus (gastro-entérite et grippe intestinale)
- Inflammation et enflure des gencives (gingivite)
- Infection d'oreille
- Inflammation de la peau (cellulite)
- Taux élevé dans le sang d'une enzyme appelée *lactico-déshydrogénase*, qui fournit de l'information sur la santé de certains organes
- Élévation du taux sanguin de l'hormone qui déclenche l'ovulation (hausse de l'hormone lutéinostimulante)
- Diminution de l'appétit
- Maux de tête
- Irritabilité
- Agressivité
- Incapacité à dormir (insomnie)
- Présence de protéines dans l'urine
- Absence de règles (aménorrhée), ou règles irrégulières ou abondantes (ménorragie)
- Saignements de nez (épistaxis)
- Fièvre, toux, difficulté à respirer, respiration sifflante, signes d'inflammation des poumons (pneumonite)
- Acné
- Sécheresse de la peau
- Élévation de la tension artérielle (hypertension)
- Faible taux d'un produit chimique appelé *phosphate* dans le sang (hypophosphatémie), qui est responsable de la santé des os, des dents et des muscles.

Si l'une de ces manifestations vous affecte gravement, **informez-en votre médecin.**

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquents	Douleur, malaise ou ulcères dans la bouche		√	
Fréquents	Problèmes pulmonaires ou respiratoires (pneumonite, embolie pulmonaire, syndrome respiratoire aigu) (toux, douleur thoracique, essoufflement)		√	
	Fièvre ou frissons ou autres signes d'infection, car vous pourriez avoir besoin d'un traitement urgent		√	
	Besoin plus fréquent d'uriner; insuffisance rénale		√	
	Éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficulté à respirer ou à avaler, étourdissements, signes de réaction allergique grave (enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge) (hypersensibilité)			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Crachement de sang			√
Peu fréquents	Enflure et/ou douleur dans une des jambes, habituellement au mollet, ainsi qu'une peau rouge ou chaude dans la région atteinte (thrombose veineuse profonde)		√	
	Présence de sang dans l'urine			√
	Saignements vaginaux inattendus			√
	Douleur intense à l'abdomen, vomissement de sang, selles noires ou sanguinolentes, enflure de l'abdomen, constipation (saignements gastro-intestinaux)			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Réactivation de l'hépatite B se manifestant par les symptômes suivants : fièvre, éruption cutanée, douleur et inflammation aux articulations, fatigue, perte d'appétit, nausées, jaunissement de la peau, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, selles pâles ou urine foncée		√	
	Enflure des voies aériennes ou de la langue, avec difficulté respiratoire ou non (œdème angioneurotique)		√	
	Fièvre, frissons, respiration rapide et battements accélérés, éruption cutanée et possibilité de confusion et de désorientation (signes d'une infection grave, aussi appelée <i>sepsis</i>)		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Signalés après la commercialisation du produit – fréquence inconnue	Maux de tête intenses, faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler, perte de conscience soudaine (hémorragie cérébrale)			√
	Douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicite		√	
	Urine brunâtre ou décolorée			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'AFINITOR ou d'AFINITOR DISPERZ, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Ne pas utiliser après la date de péremption qui figure sur la boîte du produit.

Conservez le produit à température ambiante, entre 15 et 30 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.novartis.ca>

ou en communiquant avec le promoteur :
Novartis Pharma Canada inc. au 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été produit par :
Novartis Pharma Canada inc.
385, boul Bouchard
Dorval, Québec H9S 1A9

Dernière révision : 16 novembre 2017

AFINITOR, AFINITOR DISPERZ et SANDOSTATIN LAR sont des marques déposées de Novartis Pharma Canada inc.

RAPAMUNE et TORISEL sont des marques déposées de Pfizer Canada inc.