

Table of Contents

MONOGRAPHIE DE PRODUIT	2
MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	7
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	8
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
5 SURDOSAGE.....	19
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	19
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	28
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	55
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	59
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	62
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	62
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	63
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	63
14 ÉTUDES CLINIQUES.....	65
15 MICROBIOLOGIE.....	96
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	96
17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	98
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	99

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr Reddy-Évérolimus

Évérolimus

comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg, voie orale

Inhibiteurs de kinases
Code ATC : L01XE10

Fabriqué par :
Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
Bachupally – 500 090 Inde

Date d'autorisation initiale :
27 octobre 2022

Importé et distribué par :
Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.
Mississauga (Ontario) L4W 4Y1 Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 250101

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucun au moment de l'autorisation.	
------------------------------------	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
<u>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</u>	4
1 <u>INDICATIONS</u>.....	4
1.1 <u>Enfants</u>	5
1.2 <u>Personnes âgées</u>	6
2 <u>CONTRE-INDICATIONS</u>.....	6
3 <u>ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</u>.....	7
4 <u>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</u>.....	8
4.1 <u>Considérations posologiques</u>	8
4.2 <u>Posologie recommandée et modification posologique</u>	8
4.3 <u>Reconstitution</u>	17
4.4 <u>Administration</u>	18
4.5 <u>Dose oubliée</u>	18
5 <u>SURDOSAGE</u>.....	18
6 <u>FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</u>.....	18
7 <u>MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</u>.....	19
7.1 <u>Populations particulières</u>	25
7.1.1 <u>Femmes enceintes</u>	25
7.1.2 <u>Allaitement</u>	25
7.1.3 <u>Enfants</u>	25
7.1.4 <u>Personnes âgées</u>	26
8 <u>EFFETS INDÉSIRABLES</u>.....	27
8.1 <u>Aperçu des effets indésirables</u>	27
8.2 <u>Effets indésirables observés dans les études cliniques</u>	30
8.3 <u>Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques</u>	44
8.4 <u>Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives</u>	47
8.5 <u>Effets indésirables observés après la mise en marché</u>	53

9	<u>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</u>	54
9.2	<u>Aperçu des interactions médicamenteuses</u>	54
9.4	<u>Interactions médicament-médicament</u>	54
9.5	<u>Interactions avec les aliments</u>	57
9.6	<u>Interactions avec des herbes médicinales</u>	57
9.7	<u>Effets sur les résultats d'épreuves de laboratoire</u>	57
10	<u>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</u>	58
10.1	<u>Mode d'action</u>	58
10.2	<u>Pharmacodynamie</u>	58
10.3	<u>Pharmacocinétique</u>	59
11	<u>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</u>	61
12	<u>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</u>	61
	<u>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</u>	62
13	<u>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</u>	62
14	<u>ÉTUDES CLINIQUES</u>	64
14.1	<u>Études cliniques par indication</u>	64
	<u>Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif</u>	64
	<u>Tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP)</u>	70
	<u>Tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles du tube digestif ou du poumon au stade avancé</u>	73
	<u>Néphrocarcinome métastatique</u>	80
	<u>Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville</u>	85
	<u>ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville</u>	90
14.2	<u>Études de biodisponibilité comparative</u>	93
15	<u>MICROBIOLOGIE</u>	95
16	<u>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</u>	95
17	<u>MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE</u>	97
	<u>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</u>	98

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Reddy-Évérolimus (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 de l'évérolimus 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 [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

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

L'efficacité de l'évérolimus 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 bienfaits sur le plan de la survie globale, et la qualité de vie n'a pas été évaluée (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

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

L'efficacité de l'évérolimus 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 l'évérolimus (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

L'emploi de Reddy-Évérolimus 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.

Reddy-Évérolimus n'est pas indiqué dans le traitement des tumeurs carcinoïdes fonctionnelles (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

- 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 facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF), soit le sunitinib ou le sorafénib.

L'efficacité de l'évérolimus 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 l'évérolimus et les sujets sous placebo durant l'essai déterminant de phase III (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

- 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 de l'évérolimus 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 [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Reddy-Évérolimus 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 de l'évérolimus 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 Reddy-Évérolimus permet uniquement de réduire le volume de l'ASCG.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, d'une TNE au stade avancé, d'un néphrocarcinome métastatique ou d'un angiomyolipome rénal associé à la STB n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Enfants (> 1 à < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de l'évérolimus chez les enfants de plus de 1 an atteints d'un ASCG ont été démontrées; par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez ces patients. On dispose de données limitées sur l'efficacité et l'innocuité du traitement par Reddy Évérolimus chez les patients âgés de 1 à 3 ans atteints d'un ASCG (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Lors de l'étude sur le cancer du sein avancé, aucune différence globale 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 ladernière dose d'évérolimus et à la fréquence des effets indésirables ayant entraîné l'abandon définitif du traitement (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [14 ÉTUDES 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 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Durant l'étude avec répartition aléatoire portant sur les TNE du tube digestif ou du poumon au stade avancé, 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

- L'emploi de Reddy-Évérolimus (évérolimus) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament, à d'autres dérivés de la rapamycine, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) (voir également la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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 :

- Reddy-Évérolimus (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 Reddy-Évérolimus 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG associé à la STB](#)).
- On ignore quelle pourrait être la durée optimale du traitement par l'évérolimus chez les patients atteints d'un ASCG; on a toutefois déjà observé une reprise de la croissance tumorale après l'interruption du traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Surveillance du volume de l'ASCG chez les patients traités par l'évérolimus](#) et [14 ÉTUDES 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 [7.1.3 Populations particulières, Enfants](#) ci-dessous et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).
- Les présentations (Reddy-Évérolimus et Comprimés d'évérolimus pour suspension orale **ne sont pas** interchangeables (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#))).

Angiomyolipome rénal associé à la STB :

- Le traitement par Reddy-Évérolimus 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 Reddy-Évérolimus chez les patients atteints d'angiomyolipome rénal associé à la STB (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES, ASCG 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#)).

Les effets indésirables suivants sont d'importance clinique :

- Pneumonite non infectieuse, parfois mortelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Appareil respiratoire](#));
- Infections, parfois mortelles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Immunitaire](#));
- Insuffisance rénale, parfois mortelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Fonction rénale](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Reddy-Évérolimus doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié qui possède de l'expérience dans l'administration d'antinéoplasiques et/ou dans le traitement des patients atteints de STB.

Reddy-Évérolimus (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg) est offert seulement sous forme de préparation à libération immédiate.

Reddy-Évérolimus (comprimés d'évérolimus) et Comprimés d'évérolimus pour suspension orale **ne** sont **pas** interchangeables et **ne** doivent **pas** être mélangés pour constituer la dose requise. Il faut utiliser invariablement la même forme pharmaceutique, comme il convient pour l'indication traitée (voir [4.4 Administration](#)).

Pour obtenir les recommandations posologiques des comprimés d'évérolimus pour suspension orale chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB, consulter la monographie de l'évérolimus en comprimés pour suspension orale.

Reddy-Évérolimus (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, Reddy-Évérolimus doit être utilisé conjointement avec une surveillance thérapeutique du médicament (voir [Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG associé à la STB](#) ci-après).

L'emploi de Reddy-Évérolimus n'a pas été étudié et ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des crises épileptiques associées à la STB.

Reddy-Évérolimus doit être administré 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 [10 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 Reddy-Évérolimus. 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 2](#) et la section [7 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.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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 de Reddy-Évérolimus est de 10 mg, une fois par jour.

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif : Le traitement par Reddy-Évérolimus 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 Reddy-Évérolimus 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 Reddy-Évérolimus.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Aucune modification de la dose n'est nécessaire (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

Enfants (< 18 ans) :

L'indication d'utilisation de Reddy-Évérolimus chez les enfants atteints d'un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, d'une TNE au stade avancé, d'un néphrocarcinome métastatique ou d'un angiomyolipome rénal associé à la STB n'est pas autorisée par Santé Canada.

ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

La dose doit être individualisée en fonction de la surface corporelle (en m²), calculée au moyen de la formule de Dubois¹.

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 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG associé 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 Reddy-Évérolimus chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB est de 4,5 mg/m², arrondie à la teneur la plus proche offerte de Reddy-Évérolimus. On peut assortir différentes teneurs de Reddy-Évérolimus pour obtenir la dose souhaitée.

Reddy-Évérolimus (comprimés d'évérolimus) et Comprimés d'évérolimus pour suspension orale **ne** sont **pas** interchangeables et ne doivent pas être mélangés pour constituer la dose requise. Pour obtenir les recommandations posologiques des comprimés d'évérolimus pour suspension orale chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB, consulter la monographie de l'évérolimus en comprimés pour suspension orale.

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.

¹ Surface corporelle = (W^{0,425} x H^{0,725}) x 0,007184 (poids (W) en kilogrammes et taille (H) en centimètres)

Adaptation posologique pour le traitement de l'ASCG (Reddy-Évérolimus) associé 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 associé à la STB

Chez les patients traités pour un ASCG associé 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 (comprimés d'évérolimus ou comprimés d'évérolimus pour suspension orale), après l'amorce ou la modification d'un traitement concomitant par un inducteur ou un inhibiteur de la CYP3A4/glycoprotéine P (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) ou après un changement de l'état hépatique (classede Child-Pugh) (voir la section [Dose recommandée et modification posologique, Modifications posologiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique](#) ci-après et la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Surveillance à long terme de la posologie

Chez les patients présentant un ASCG associé 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.

Surveillance du volume de l'ASCG chez les patients traités par Reddy-Évérolimus

On doit mesurer le volume de l'ASCG environ 3 mois après le début du traitement par Reddy-Évérolimus, 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 Reddy-Évérolimus, 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 Reddy-Évérolimus. Six patients chez qui l'ASCG a évolué pendant le traitement par Reddy-Évérolimus 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 de médicament ne sera plus nécessaire dès l'obtention d'un degré d'efficacité acceptable du traitement.

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.

Modifications posologiques en raison d'effets indésirables

Le Tableau 2 résume les recommandations en matière de réduction de la dose ainsi que d'interruption ou d'abandon du traitement par Reddy-Évérolimus 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 2 Adaptation de la dose de Reddy-Évérolimus et recommandations sur la prise en charge des effets indésirables

Effet indésirable	Gravité ^a	Adaptation ^b de la dose de Reddy-Évérolimus 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.

Effet indésirable	Gravité^a	Adaptation^b de la dose de Reddy-Évérolimus et recommandations en matière de prise en charge
	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 symptômes légers, intervention non indiquée	Aucune adaptation de la dose n'est requise. Traiter au moyen d'un rince-bouche sans alcool ou 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 .

Effet indésirable	Gravité^a	Adaptation^b de la dose de Reddy-Évérolimus et recommandations en matière de prise en charge
	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. 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.

Effet indésirable	Gravité^a	Adaptation^b de la dose de Reddy-Évérolimus et recommandations en matière de prise en charge
Thrombocytopénie (baisse du taux de plaquettes)	Grade 1 ($< \text{LIN}^c - 75,0 \times 10^9/\text{L}$)	Aucune adaptation de la dose n'est requise.
	Grade 2 ($< 75,0 - 50,0 \times 10^9/\text{L}$)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 1 . Reprendre le traitement à la même dose.
	Grade 3 ($< 50,0 - 25,0 \times 10^9/\text{L}$)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 1 . Reprendre le traitement à une dose plus faible.
	Grade 4 ($< 25,0 \times 10^9/\text{L}$)	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 ($< \text{LIN}^c - 1,5 \times 10^9/\text{L}$)	Aucune adaptation de la dose n'est requise.
	Grade 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{L}$)	Aucune adaptation de la dose n'est requise.
	Grade 3 ($< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{L}$)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 2 . Reprendre le traitement à la même dose.
	Grade 4 ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 2 . Reprendre le traitement à une dose plus faible.
Neutropénie fébrile	Grade 3 NAN ^f $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ 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 $\geq 1,25 \times 10^9/\text{L}$ 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

Modifications posologiques lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P

Inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P : On doit user de prudence lorsqu'il faut administrer Reddy-Évérolimus avec des inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., l'amprénavir, le fosamprénavir, l'aprépitant, l'érythromycine, le fluconazole, le vérapamil, le diltiazem) ou de la glycoprotéine P. Le cas échéant, il convient de réduire la dose quotidienne de Reddy-Évérolimus 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 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 de Reddy-Évérolimus à celle administrée avant l'intégration de l'inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP3A4 ou de la glycoprotéine P (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

ASCG associé 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 de Reddy-Évérolimus 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 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 télithromycine, le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir, le voriconazole) ou de la glycoprotéine P en concomitance avec l'évérolimus, car cela risque de réduire l'efficacité du médicament (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Modifications posologiques lors de l'emploi concomitant d'inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P

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 l'évérolimus. Si Reddy-Évérolimus 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 de Reddy-Évérolimus 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'un 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 de Reddy-Évérolimus par paliers de 5 mg ou moins jusqu'à un maximum de 20 mg/jour. Selon les données pharmacocinétiques, cette dose de Reddy-Évérolimus 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 de Reddy-Évérolimus 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 de Reddy-Évérolimus 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 de Reddy-Évérolimus (voir les sections [Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG associé à la STB](#) ci-dessous, [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 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 de Reddy-Évérolimus peut être requise si un inducteur puissant est ajouté. Doubler la dose quotidienne de Reddy-Évérolimus 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 associé à la STB](#) ci-dessous).

ASCG associé 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 associé à la STB](#) ci-dessous).

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 associé à la STB](#) ci-dessous). 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 de Reddy-Évérolimus 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Modifications posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale

L'emploi de Reddy-Évérolimus 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 de Reddy-Évérolimus est minime (< 5 % au total), aucune modification de la dose n'est recommandée (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Modifications posologiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Tableau 3 Patients atteints d'un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, d'une TNE au stade avancé, d'un néphrocarcinome métastatique ou d'un angiomyolipome rénal associé à la STB

Patients atteints d'insuffisance hépatique	Dose recommandée
Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh)	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)	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.

Tableau 4 Patients ≥ 18 ans ayant un ASCG associé à la STB

Patients atteints d'insuffisance hépatique	Dose recommandée
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

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

Patients < 18 ans :

L'emploi de Reddy-Évérolimus est déconseillé chez les patients de moins de 18 ans ayant un ASCG associé à la STB et une insuffisance hépatique concomitante.

4.3 Reconstitution

Sans objet

4.4 Administration

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

Passage d'une forme posologique à l'autre

Reddy-Évérolimus (comprimés d'évérolimus) et Comprimés d'évérolimus pour suspension orale **ne** sont **pas** interchangeables et **ne** doivent **pas** être mélangés pour constituer la dose requise. Il faut utiliser invariablement la même forme pharmaceutique.

Lors du passage d'une forme posologique à l'autre, il faut adapter la dose au milligramme près de la nouvelle forme posologique et évaluer les concentrations minimales d'évérolimus environ 2 semaines plus tard (voir Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG associé à la STB ci-dessus).

4.5 Dose oubliée

Reddy-Évérolimus 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 Reddy-Évérolimus à l'heure prévue. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

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 de Reddy-Évérolimus. 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.

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

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration/ Composition	Ingrédients non médicinaux
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.

Comprimés

Les comprimés Reddy-Évérolimus (évérolimus) sont de forme oblongue, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, mouchetés, 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 à 2,5 mg sont de forme oblongue, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, mouchetés et avec un bord biseauté. Ils portent l'inscription « 1 » d'un côté et sont lisses de l'autre. Ils sont exempts de défauts physiques.

5 mg :

Les comprimés à 5 mg sont de forme oblongue, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, mouchetés et avec un bord biseauté. Ils portent l'inscription « 2 » d'un côté et sont lisses de l'autre. Ils sont exempts de défauts physiques.

7,5 mg :

Les comprimés à 7,5 mg sont de forme oblongue, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, mouchetés et avec un bord biseauté. Ils portent l'inscription « 3 » d'un côté et sont lisses de l'autre. Ils sont exempts de défauts physiques.

10 mg :

Les comprimés à 10 mg sont de forme oblongue, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, mouchetés et avec un bord biseauté. Ils portent l'inscription « 4 » d'un côté et sont lisses de l'autre. Ils sont exempts de défauts physiques.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) ».

Généralités

Interactions médicament-médicament

L'administration de Reddy-Évérolimus avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P doit être évitée (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Il faut user de prudence lorsqu'on doit administrer Reddy-Évérolimus 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'administration concomitante de Reddy-Évérolimus 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 de Reddy-Évérolimus 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Il faut user de prudence lorsque Reddy-Évérolimus 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 l'évérolimus et les substrats de la CYP3A4 qui ne sont pas administrés par voie orale (voir la section [9 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.

Endocrinien/métabolisme

Hyperlipidémie : L'apparition d'une hypercholestérolémie et d'une hypertriglycéridémie a été observée chez des patients traités par l'évérolimus (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est recommandé de surveiller la lipidémie à jeun avant d'entreprendre le traitement par Reddy-Évérolimus 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Tableau 2](#)).

Hyperglycémie : L'apparition d'une hyperglycémie a été observée chez des patients traités par l'évérolimus. Il est recommandé de surveiller la glycémie à jeun avant d'entreprendre le traitement par Reddy-Évérolimus et de façon périodique par la suite (voir la section [Surveillance et tests de laboratoire](#) ci-dessous). Une surveillance plus étroite est recommandée lorsque Reddy-Évérolimus est administré avec d'autres médicaments pouvant provoquer une hyperglycémie. L'équilibre glycémique doit être optimal au moment de commencer le traitement par Reddy-Évérolimus. On a signalé l'apparition de nouveaux cas de diabète de type 2 durant le traitement par l'évérolimus (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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 l'évérolimus en association à l'octréotide en suspension injectable à libération prolongée 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 de Reddy-Évérolimus chez des patients atteints de tumeurs carcinoïdes fonctionnelles n'est pas recommandé en dehors du cadre d'une étude de recherche.

Gastro-intestinal

La stomatite, y compris l'ulcération buccale, est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par l'évérolimus. Si l'on considère l'ensemble des essais cliniques, de 44 à 86 % des patients traités par l'évérolimus ont présenté une stomatite (voir la section [8 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 2](#) et [9 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 l'évérolimus et l'exémestane, peut réduire l'incidence et la gravité de la stomatite chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein.

Hématologique

Des cas de diminution des concentrations d'hémoglobine, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont été rapportés chez des patients traités par l'évérolimus (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La surveillance de la numération globulaire est recommandée avant d'amorcer le traitement par Reddy-Évérolimus et périodiquement par la suite.

Hémorragie

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 l'évérolimus. Durant l'essai sur le néphrocarcinome, des hémorragies gastro-intestinales, rétinienne, 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui prennent Reddy-Évérolimus 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.

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 [2 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 [8 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 l'évérolimus. 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants](#)).

Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection entraîné par Reddy-Évérolimus. Toute infection préexistante doit être traitée et pleinement résolue avant l'administration de Reddy-Évérolimus. 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 Reddy-Évérolimus.

Si un diagnostic d'infection fongique envahissante généralisée est posé, il faut mettre fin au traitement par Reddy-Évérolimus et administrer un traitement antifongique adéquat (voir la section [4 POSOLOGIE ET 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 Reddy-Évérolimus (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Chez les enfants qui ont un ASCG associé 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).

Surveillance et tests 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 Reddy-Évérolimus 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](#)).

Musculosquelettique

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 l'évérolimus. Durant le traitement par Reddy-Évérolimus, 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 Reddy-Évérolimus 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 Reddy-Évérolimus (voir la section [9 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 l'évérolimus 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 Reddy-Évérolimus durant la période péri-chirurgicale.

Sensibilisation aux rayonnements et rappel de la radiothérapie

Des cas graves de sensibilisation aux rayonnements et de rappel de la radiothérapie touchant la peau et les viscères (y compris l'œsophagite et la pneumonite) ont été signalés chez des patients soumis à une radiothérapie avant, durant ou après un traitement par l'évérolimus. Des précautions doivent donc être prises pour les patients utilisant Reddy-Évérolimus dans un intervalle proche de la radiothérapie (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Fonction rénale

On a relevé des augmentations, habituellement légères, de la créatininémie et de la protéinurie chez des patients traités par l'évérolimus (voir la section [8 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 Reddy-Évérolimus 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 tests de laboratoire](#) ci-dessous).

Des cas d'insuffisance rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë), dont certains se sont avérés mortels, ont été observés chez des patients traités par l'évérolimus (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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 Reddy-Évérolimus et au cours des 8 semaines suivant l'arrêt de celui-ci.

En cas d'aménorrhée chez une femme apte à procréer qui reçoit Reddy-Évérolimus, 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

• Fertilité

La prise d'évérolimus 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 l'évérolimus. 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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 Reddy-Évérolimus. Jusqu'à 19 % des patients traités par l'évérolimus ont présenté une pneumonite non infectieuse (pneumopathie interstitielle dans certains cas) (voir la section [8 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 [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 Reddy-Évérolimus 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. Reddy-Évérolimus pourra être repris à une dose quotidienne environ 50 % plus faible que la dose antérieure (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 2](#)).

Dans les cas de pneumonite non infectieuse de grade 3, la prise de Reddy-Évérolimus doit être arrêtée jusqu'à la régression des symptômes au grade 1 ou moins. Reddy-Évérolimus 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 Reddy-Évérolimus. Chez les patients atteints d'une pneumonite non infectieuse de grade 4, le traitement par Reddy-Évérolimus 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 2](#)).

Lymphangioliomyomatose (LAM) sporadique

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

Vasculaire

Des cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire ont été rapportés lors de l'utilisation de l'évérolimus au cours d'essais cliniques (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de l'évérolimus 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

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 Reddy-Évérolimus ne doivent pas allaiter durant le traitement ni durant les 2 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation de Reddy-Évérolimus chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé avec

récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, d'une TNE au stade avancé, d'un néphrocarcinome métastatique ou d'un angiomyolipome rénal associé à la STB n'est pas autorisée par Santé Canada.

L'évérolimus n'a pas été étudié chez les patients de moins de 1 an atteints d'un ASCG; son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients. On dispose de données limitées sur l'efficacité et l'innocuité du traitement par l'évérolimus chez les patients âgés de 1 à 3 ans atteints d'un ASCG.

On ignore quelle pourrait être la durée optimale du traitement par l'évérolimus 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Surveillance du volume de l'ASCG chez les patients traités par l'évérolimus](#) et [14 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). 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 – l'évérolimus 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 que l'évérolimus 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 de Reddy-Évérolimus est déconseillé chez les enfants atteints d'angiomyolipome rénal associé à la STB.

L'ensemble des données sur l'innocuité issues des essais cliniques sur la STB ont été générées dans le cadre de trois essais cliniques contrôlés menés avec répartition aléatoire et à double insu et un essai prospectif à groupe unique mené en mode ouvert visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'évérolimus dans le traitement de la STB et son indication connexe. 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.

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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants](#)). L'emploi de Reddy-Évérolimus 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) (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

7.1.4 Personnes âgées

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'évérolimus 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 [4 POSOLOGIE ET 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Au cours d'une étude de phase III contrôlée par placebo avec répartition aléatoire (BOLERO-2) menée chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, les effets indésirables survenus le plus fréquemment au cours du traitement (≥ 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 l'évérolimus 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 (≥ 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 %). Des effets indésirables mortels sont survenus chez 7 des 482 patientes (1,5 %) ayant reçu l'association évérolimus-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 évérolimus-exémestane et placebo-exémestane, respectivement. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné l'abandon du traitement dans le groupe évérolimus-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 l'évérolimus dans le cadre du traitement associant l'évérolimus 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 évérolimus-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 évérolimus-exémestane ont été la stomatite (23,7 % des patientes), la pneumonite (7,3 %) et la thrombocytopenie (5,2 %).

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

Dans le cadre d'un essai contrôlé avec répartition aléatoire portant sur l'administration de l'évérolimus (n = 204) comparativement à un placebo (n = 203) chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) au stade avancé, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 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 (≥ 5 %) ont été la stomatite et la diarrhée.

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 évérolimus, 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 évérolimus 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 thrombocytopenie 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 l'évérolimus avaient pour but de traiter les effets indésirables suivants : infections, stomatite, éruption cutanée, diarrhée et œdème périphérique.

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

Au cours d'une étude contrôlée 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, des effets indésirables graves ont été signalés plus souvent chez les patients du groupe évérolimus (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 évérolimus, 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 évérolimus et de 2 patients (2,0 %) du groupe placebo a été principalement attribué à un effet indésirable. Dans le groupe évérolimus, 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 évérolimus et placebo, respectivement. Un report ou une diminution de la dose se sont révélés nécessaires chez 70 % des patients qui recevaient l'évérolimus 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 l'évérolimus, 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.

Effets indésirables observés lors du traitement du néphrocarcinome métastatique

Au cours d'une étude de phase III avec répartition aléatoire sur le traitement du néphrocarcinome métastatique, les effets indésirables apparus le plus fréquemment au cours du traitement (≥ 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 (≥ 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 évérolimus et placebo, respectivement. La majorité des effets indésirables survenus au cours du traitement montraient une gravité de grade 1 ou 2.

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

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 lymphangioliéomyomatose (LAM) sporadique (n = 5), l'effet indésirable survenu le plus fréquemment au cours du traitement ($\geq 30\%$), sans égard à la causalité, a été la stomatite. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($\geq 2\%$) ont été la stomatite, l'aménorrhée et les convulsions. Un seul décès a été signalé dans le groupe évérolimus, 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 évérolimus et placebo, respectivement. Dans le groupe évérolimus, 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 évérolimus que chez ceux du groupe placebo (52 % vs 21 %). L'effet indésirable qui a le plus souvent motivé une adaptation de la dose d'évérolimus ou une intervention médicale a été la stomatite.

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

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'effet indésirable survenu le plus fréquemment au cours du traitement par l'évérolimus ($\geq 30\%$), sans égard à la causalité, a été la stomatite. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($\geq 2\%$) ont été la stomatite, la pyrexie, la pneumonie, la gastro-entérite virale, l'agressivité, l'agitation, la neutropénie et l'aménorrhée.

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 évérolimus. L'effet indésirable qui a le plus souvent motivé une adaptation de la dose d'évérolimus a été la stomatite.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réaction indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à l'évérolimus (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 de phase III contrôlée par placebo avec 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 avancé² 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 l'évérolimus était de 23,9 semaines (extrêmes 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 (extrêmes de 1 à 79 semaines).

Le Tableau 7 ci-dessous compare la fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez 10 % ou plus des patientes ayant reçu l'évérolimus à 10 mg/jour par rapport au placebo.

Dans le Tableau 7, 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.

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

Tableau 7 Effets indésirables (sans égard à la causalité) survenus chez au moins 10 % des patientes et plus souvent chez celles du groupe traité par l'évérolimus que chez celles du groupe placebo (cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif)

	Évérolimus + 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						

	Évérolimus + 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.

Tumeurs neuroendocrines pancréatiques au stade avancé

Dans le cadre d'un essai contrôlé avec répartition aléatoire portant sur l'administration de l'évérolimus (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 l'évérolimus 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 l'évérolimus en cas de progression de la maladie.

Le Tableau 8 ci-dessous compare la fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez 10 % ou plus des patients ayant reçu l'évérolimus à 10 mg/jour par rapport au placebo. Dans chaque classe d'organe du système MedDRA, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 8 Effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients et plus souvent chez ceux du groupe traité par l'évérolimus que chez ceux du groupe placebo (TNEP)

	Évérolimus N=204			Placebo 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

	Évérolimus N=204			Placebo N=203		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
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
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		

CTCAE Version 3.0

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.

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

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à l'évérolimus (n = 205) et à un placebo (n = 97) au cours d'une étude 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 l'évérolimus et de 20 semaines chez ceux qui ont reçu le placebo.

Le Tableau 9 ci-dessous compare la fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez 10 % ou plus des patients ayant reçu l'évérolimus à 10 mg/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.

Tableau 9 Effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) non fonctionnelles du tube digestif ou dupoumon au stade avancé, et plus souvent chez ceux du groupe traité par l'évérolimus que chez ceux du groupe placebo

	Évérolimus 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 lymphhe						
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

	Évérolimus N = 202			Placebo N = 98		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
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.						

Néphrocarcinome métastatique

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à l'évérolimus (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 l'évérolimus 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 l'évérolimus R et de 60 jours (21 à 295) chez les patients sous placebo.

Les effets indésirables apparus au cours du traitement à une fréquence ≥ 10 % chez les patients traités par l'évérolimus à raison de 10 mg/jour par rapport au placebo sont présentés au Tableau 10.

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

	Évérolimus 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
Hypercholestérolémie	20	3	0	2	0	0
Hypertriglycéridémie	15	1	0	2	0	0

	Évérolimus à 10 mg/jour n = 274			Placebo n = 137		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
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.

Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à l'évérolimus (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 l'évérolimus et de 45 semaines (de 9 à 115 semaines) chez les patients sous placebo.

Au Tableau 11, on compare la fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement ≥ 10 % ou plus des patients traités par l'évérolimus à 10 mg/jour ou par le placebo et survenus plus souvent avec l'évérolimus 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 $\geq 10\%$ des patients et plus souvent chez ceux du groupe traité par l'évérolimus que chez ceux du groupe placebo (angiomyolipome rénal associé à la STB)

	Évérolimus 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
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						
Élévation du taux sanguin de lactate 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

	Évérolimus à 10 mg/jour n = 79			Placebo n = 39		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
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 l'évérolimus (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 %).

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 %), gastro-entérite (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 %).

ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à l'évérolimus (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 l'évérolimus et de 47 semaines (de 14 à 88 semaines) chez les patients sous placebo.

Au Tableau 12, on compare la fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement, sans égard à la causalité, chez $\geq 10\%$ ou plus des patients traités par l'évérolimus et survenus plus souvent avec l'évérolimus qu'avec le placebo.

Dans le Tableau 12, 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 12 Effets indésirables, sans égard à la causalité, survenus chez au moins 10 % des patients et plus souvent chez ceux du groupe traité par l'évérolimus que chez ceux du groupe placebo (ASCG associé à la STB – étude de phase III)

	Évérolimus 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 l'évérolimus (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 l'évérolimus, les anomalies menstruelles suivantes ont été signalées : dysménorrhée (6 %), ménorragie (6 %), métrorragie (6 %) et irrégularité menstruelle non précisée (6 %).

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 %).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif

Autres effets indésirables apparus au cours du traitement et survenus plus souvent avec l'évérolimus 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 : épanchement 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 angio-neurotique (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 %)

Tumeurs neuroendocrines pancréatiques au stade avancé

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

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

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

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

Sang : érythroblastopénie chronique acquise (0,5 %)

Métabolisme et nutrition : déshydratation (6 %)

Psychiatrie : dépression (6 %)

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

Système reproducteur et seins : irrégularité menstruelle (3 %)

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

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

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

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

Sang et lymphe : 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 %), hypertriglycéridémie (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 %)

Néphrocarcinome métastatique

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

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

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

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

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 %)

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 %)

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

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

Psychiatrie : insomnie (9 %)

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 %)

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 %)

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

§ Sans compter l'épistaxis

Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

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

Sang et lymphe : 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 %)

ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

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

Sang et lymphe : 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 %)

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif

Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique sont présentées au Tableau 14.

Tableau 14 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique signalées chez ≥ 10 % des patientes et plus fréquemment dans le groupe évérolimus que dans le groupe placebo (cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif)

Résultats d'épreuves de laboratoire	Évérolimus + 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 « pancytopenie »), qui se sont manifestés à une fréquence moins élevée.

Tumeurs neuroendocrines pancréatiques au stade avancé

Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique sont présentées au Tableau 15.

Tableau 15 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique signalées chez 10 % des patients et plus souvent que ceux du groupe traité par l'évérolimus que ceux du groupe placebo (TNEP)

Résultats d'épreuves de laboratoire	Évérolimus		Placebo	
	N = 204		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 créatinémie	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

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

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

Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique sont présentées au Tableau 16.

Tableau 16 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 l'évérolimus que chez ceux du groupe placebo

	Évérolimus N = 202			Placebo N = 98		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Anomalies hématologiques						
Baisse de l'hémoglobémie	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 créatinémie	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*)

Néphrocarcinome métastatique

Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique sont présentées au Tableau 17

Tableau 17 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique signalées plus fréquemment dans le groupe évérolimus que dans le groupe placebo (néphrocarcinome métastatique)

Résultats d'épreuves de laboratoire	Évérolimus 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
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 pancytopénie et de thrombocytopénie.

Angiomyolipome rénal associé à la STB

Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique sont présentées au Tableau 18 ci-dessous.

Tableau 18 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire significatives sur le plan clinique signalées plus fréquemment dans le groupe évérolimus que dans le groupe placebo (angiomyolipome rénal associé à la STB)

Résultats d'épreuves de laboratoire	Évérolimus 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'hémoglobinémie	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 principales anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire ont été les suivantes : allongement du temps de thromboplastine partielle (63 %), allongement du temps de Quick (40 %) et baisse du taux de fibrinogène (38 %).

ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Les principales anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire signalées plus fréquemment dans le groupe évérolimus que dans le groupe placebo sont présentées au Tableau 19.

Tableau 19 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire signalées plus fréquemment dans le groupe évérolimus que dans le groupe placebo (ASCG associé à la STB – étude de phase III)

	Évérolimus 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 l'hémoglobinémie	41	0	0	21	0	0
Anomalies biochimiques						
Hypercholestérolémie	81	0	0	39	0	0
Hausse du taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT)	33	0	0	0	0	0
Hypertriglycéridémie	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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 l'évérolimus.

Tableau 21 Effets indésirables observés après la mise en marché

<i>Sang et lymph</i>	neutropénie fébrile
<i>Système immunitaire</i>	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)
<i>Infections et infestations</i>	pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
<i>Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales</i>	Syndrome de rappel de la radiothérapie
<i>Appareil locomoteur et tissu conjonctif</i>	rhabdomyolyse

<i>Reins et voies urinaires</i>	insuffisance rénale, parfois mortelle (une surveillance de la fonction rénale est recommandée), protéinurie
<i>Système reproducteur et seins</i>	aménorrhée secondaire
<i>Poumons, thorax et médiastin</i>	embolie pulmonaire
<i>Fonction vasculaire</i>	lymphœdème

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments apparaissant dans ce tableau est fondée sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de ces interactions (celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 22 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/classe thérapeutique	Source des données	Effet	Commentaire clinique
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 télithromycine)	EC	L'administration concomitante d'évérolimus 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).	L'emploi concomitant est à éviter.

<p>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</p>	<p>EC</p>	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • érythromycine; augmentation de la C_{max} et de l'ASC de 2,0 et de 4,4 fois, respectivement) • vérapamil; 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) 	<p>La prudence est de mise lors de la prise simultanée. Le cas échéant, il convient de réduire la dose de Reddy-Évérolimus (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>
<p>Inducteurs de la CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P (y compris, mais s'y limiter, la rifampine, la rifabutine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, l'éfavirenz, la névirapine)</p>	<p>EC</p>	<p>Chez des sujets en bonne santé, un traitement préalable par la rifampine 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 %.</p>	<p>Il faut éviter d'administrer simultanément un inducteur puissant de la CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P. Si l'on doit administrer Reddy-Évérolimus en concomitance avec un inducteur puissant de la CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P, il peut être nécessaire d'adapter la dose de Reddy-Évérolimus (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>
<p>Inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase : atorvastatine (substrat de la CYP3A4), simvastatine (substrat de la CYP3A4) et pravastatine (pas un substrat de la CYP3A4)</p>	<p>EC</p>	<p>Aucune interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique</p>	<p>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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculosquelettique).</p>

Substrats de la CYP3A4 (midazolam)	EC	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.	L'interaction entre l'évérolimus et les Substrats de la CYP3A4 qui ne sont pas administrés oralement n'a pas été étudiée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Octréotide à libération prolongée		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 (évérolimimus/placebo) de 1,47 (IC à 90 % : de 1,32 à 1,64)	
Exémestane		L'administration concomitante d'évérolimus 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.

Légende : É = Étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Effet de l'évérolimus sur les antiépileptiques :

L'évérolimus a augmenté d'environ 10 % les concentrations prélabiles 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 prélabiles 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. L'évérolimus n'a pas eu d'effet sur les concentrations prélabiles à l'administration de la dose des antiépileptiques qui sont des substrats de la CYP3A4 (clonazépan,

diazépam, felbamate et zonisamide) ni d'autres antiépileptiques, dont l'acide valproïque, le topiramate, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone.

Effets de l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :

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 [7 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 l'évérolimus peut être moins efficace. Il faut éviter d'utiliser des vaccins vivants au cours du traitement par Reddy-Évérolimus (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Ceux-ci comprennent les vaccins antimorbillieux, antiourlien, antirubéoleux, antipoliomyélitique oral, antiamentaire, antivaricelleux, antityphoïque TY21a, le BCG et le vaccin antigrippal intranasal.

Chez les enfants atteints d'ASCG associé à la STB quine 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.

9.5 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.

9.6 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.

9.7 Effet sur les résultats d'épreuves de laboratoire

L'effet de l'évérolimus sur les résultats d'épreuves de laboratoire n'a pas été étudié.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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 demultiples 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

10.2 Pharmacodynamie

Pharmacodynamie/liens 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.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 23 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 %)

Absorption : Après l'administration de l'évérolimus 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.

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 l'évérolimus 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.

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 l'évérolimus 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.

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 et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** Chez les patients atteints d'un ASCG associé à la STB qui reçoivent l'évérolimus, 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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville, Surveillance thérapeutique du médicament chez les patients traités pour un ASCG associé à la STB](#)).
- **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.
- **Origine ethnique :** 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 de l'évérolimus 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 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

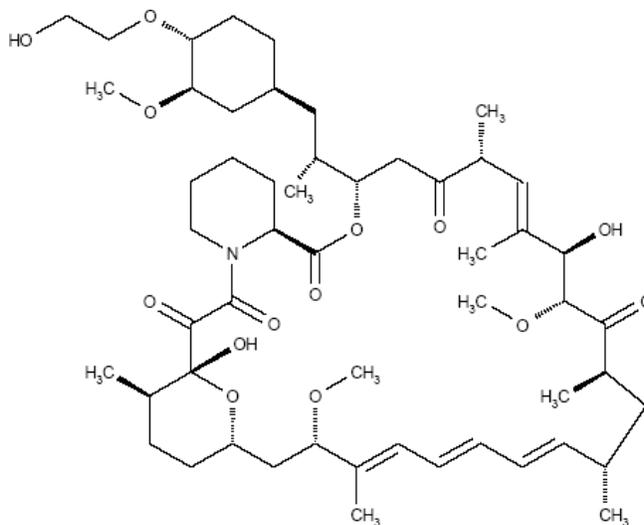
Nom propre : Évérolimus

Nom chimique : Dihydroxy-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyéthoxy)-3-méthoxycyclohexyl]-propan-2-yl]-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 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques

Description : Poudre hygroscopique blanche à légèrement jaunâtre

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.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif

Étude Y2301 (BOLERO-2)

Tableau 24 Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
Y2301 (BOLERO2)	Une étude multinationale, multicentrique, de phase III, à double insu et avec répartition aléatoire visant à comparer le traitement associant l'évérolimus 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.	Comprimés d'évérolimus à 10 mg, par voie orale La durée médiane du traitement à l'insu a été de 24 semaines chez les patients sous évérolimus-exémestane et de 13,4 semaines chez ceux sous placebo-exémestane.	n = 724 Évérolimus-exémestane (n = 485) Placebo-exémestane (n = 239) Race (n [%]) : Blanche (547 [75,6 %]) Asiatique (143 [19,8 %]) Noire (16 [2,2 %]) Autre (18 [2,5 %])	Âge médian : 61 ans (de 28 à 93 ans) Groupe d'âge (n [%]) : < 65 ans (449 [62 %]) ≥ 65 à < 75 ans (181 [25 %]) ≥ 75 ans (94 [13 %])	Femmes (100 %)

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 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 l'évérolimus (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.

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 24 et le Tableau 25). 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 l'évérolimus au moment de la progression de la maladie.

Tableau 25 Caractéristiques de la maladie (cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif)

Caractéristiques de la maladie	Évérolimus- exémestane N = 485 n (%)	Placebo- exémestane N = 239 n (%)	Toutes les patientes N = 724 n (%)
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)

Caractéristiques de la maladie	Évérolimus- exémestane N = 485 n (%)	Placebo- exémestane N = 239 n (%)	Toutes les patientes N = 724 n (%)
Chimiothérapie	337 (69,5)	156 (65,3)	493 (68,1)
Néoadjuvante/adjuvante	211 (43,5)	95 (39,7)	306 (42,3)
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 évérolimus-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 évérolimus-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 évérolimus 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 évérolimus 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 26 et la Figure 1).

L'analyse de la SSP fondée sur des examens radiologiques centralisés indépendants étayait ces résultats (voir le Tableau 26).

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.

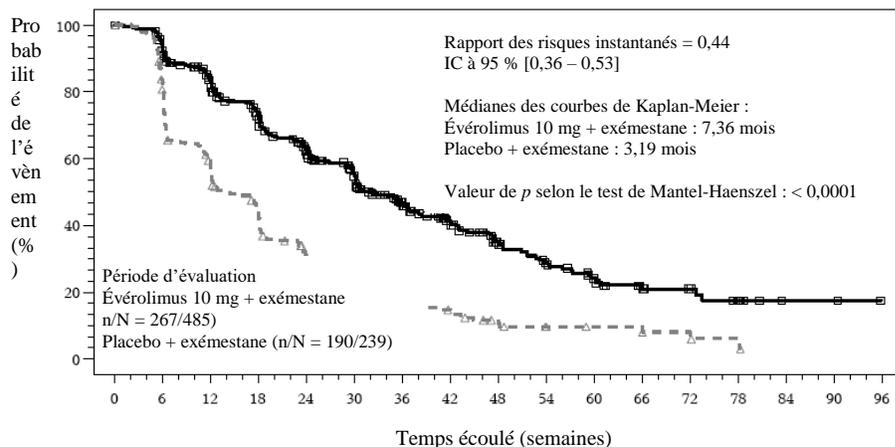
Les données sur la survie globale n'étaient pas parvenues à maturité au moment de la seconde analyse intérimaire (8 mois additionnels de suivi) d'après 182 décès observés (représentant 23 % et 29 % des décès de patientes signalés dans les groupes évérolimus-exémestane et placebo-exémestane, respectivement). 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 26 Résultats sur l'efficacité à un suivi médian de 12,5 mois (cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif)

Analyse	Évérolimus + 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)	-	< 0,0001
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

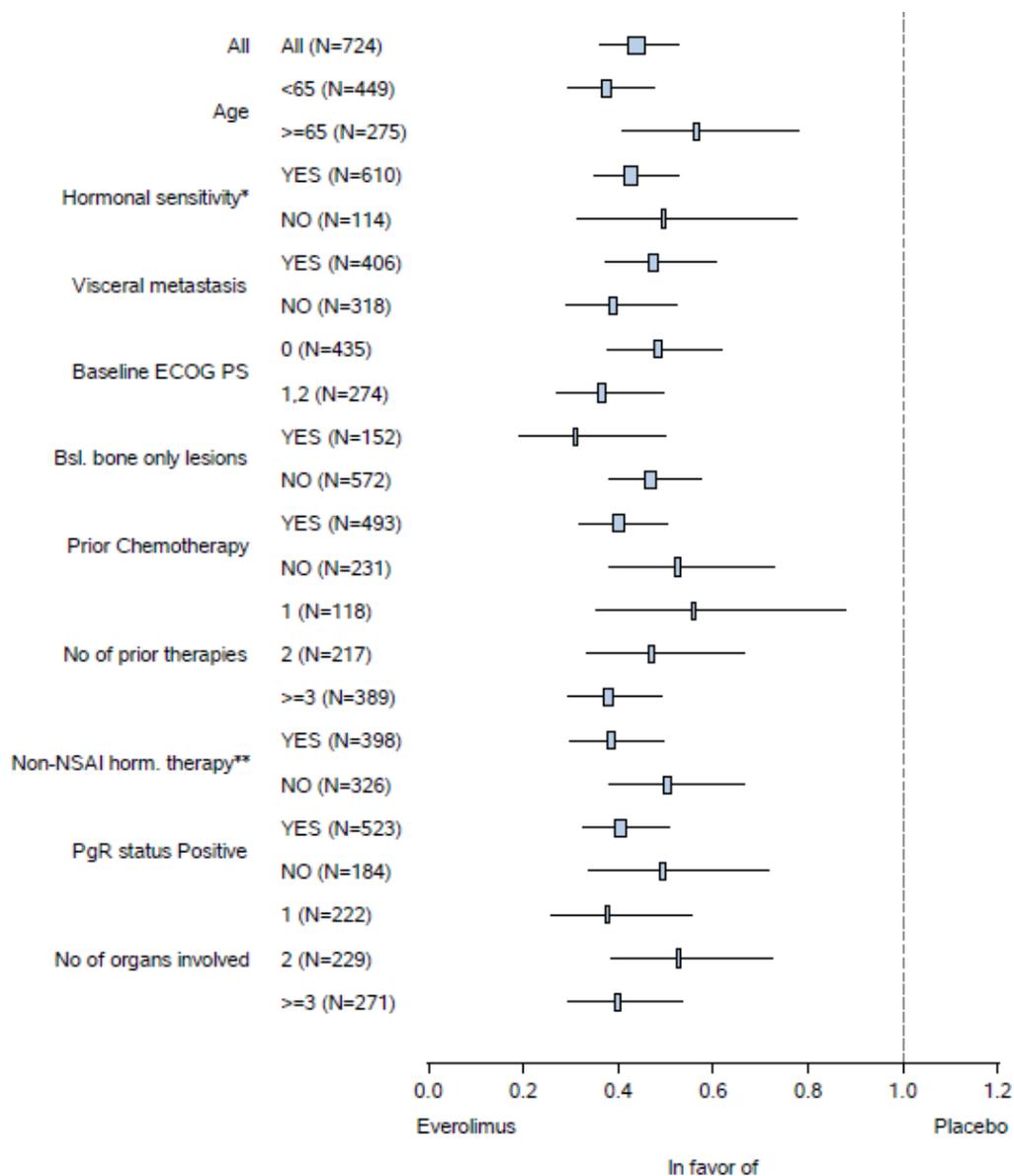


Nombre de patients toujours à risque
 Temps écoulé (semaines)
 Évériolimus
 Placebo

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	139	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 évériolimus-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)	0,0 0,2 0,4 0,6 0,8 1,0 1,2	
	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)		
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)

Tableau 27 Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP)

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (%)
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 l'évérolimus 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.	Comprimés d'évérolimus à 10 mg/jour, par voie orale Le traitement à l'étude a été poursuivi jusqu'à la confirmation d'une évolution tumorale objective selon les critères RECIST (d'après l'évaluation de l'investigateur local), l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'abandon pour tout autre motif.	n = 410 Évérolimus à 10 mg/jour (n = 207) Placebo (n = 203) Race (n [%]) : Blanche (322 [78,5 %]) Asiatique (74 [18,0 %]) Noire (11 [2,7 %]) Autre (3 [0,7 %])	Âge moyen : 56,5 ans (de 20 à 87 ans) Groupe d'âge (n [%]) : < 65 ans (299 [72,9 %]) ≥ 65 ans (111 [27,1 %])	Hommes (55,4 %) Femmes (44,6 %)

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 l'évérolimus administré en mode ouvert. Le taux de passage des patients du placebo au traitement ouvert par l'évérolimus 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 l'évérolimus 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 28 Caractéristiques de la maladie (TNEP)

Caractéristiques de la maladie	Évérolimus N = 207 n (%)	Placebo N = 203 n (%)	Total N = 410 N (%)
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)

Cette étude a fait ressortir une amélioration significative sur le plan statistique de la SSP (durée médiane de 11,0 mois comparativement à 4,6 mois), se traduisant par 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 29 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'examens radiologiques réalisés par l'investigateur, d'examens radiologiques centralisés et d'examens radiologiques validés figurent au Tableau 29 ci-après.

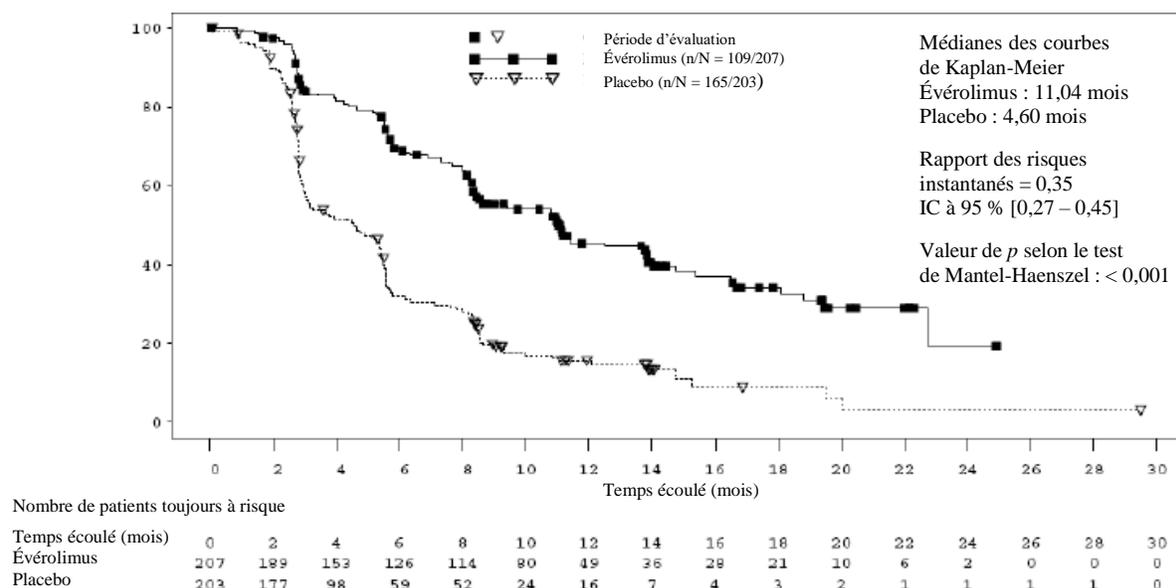
Tableau 29 Résultats relatifs à la survie sans progression (TNEP)

Analyse	N 410	Évérolimus N = 207	Placebo N = 203	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i> ^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.

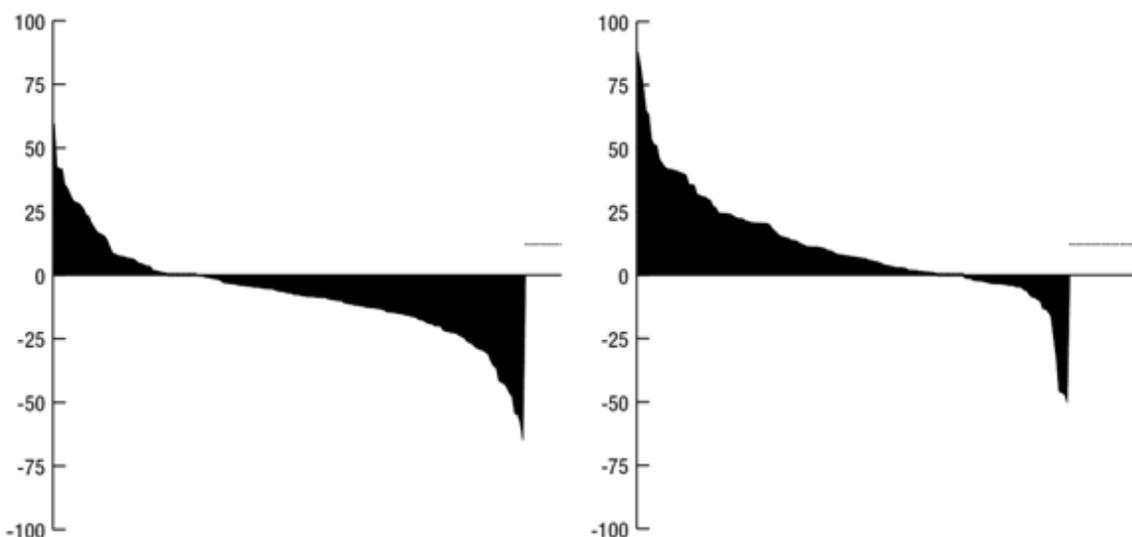
^b Valeur de *p* unilatérale selon un test de Mantel-Haenszel stratifié

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 évérolimus 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



	Évérolimus n (%)	Placebo n (%)
Diminution du meilleur pourcentage de variation vs départ	123 (64,4 %)	39 (20,6 %)
Aucun changement du meilleur pourcentage de variation vs départ	11 (5,8 %)	10 (5,3 %)
Augmentation du meilleur pourcentage de variation vs départ	43 (22,5 %)	112 (59,3 %)
% de variation de la lésion cible disponible, mais contredit par la réponse globale des lésions = progression de la maladie*	14 (7,3 %)	28 (14,8 %)

* 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 l'évérolimus 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)

Tableau 30 Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur les tumeurs neuroendocrines (TNEP)

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe (n [%])
T2302 (RADIANT – 4)	Une étude multicentrique à double insu et avec répartition aléatoire a été menée dans le but de comparer le traitement par l'évérolimus associé aux meilleurs soins d'appoint (MSA) à un placebo associé aux MSA chez des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines (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.	Évérolimus à 10 mg/jour, par voie orale La durée médiane du traitement à l'insu a été de 40,4 semaines chez les patients sous évérolimus et de 19,6 semaines chez ceux sous placebo.	n = 302 Évérolimus à 10 mg par jour (n = 205) Placebo (n = 97)	Âge médian : 63 ans (de 22 à 86 ans) Groupe d'âge (n [%]) : < 65 ans (159 [52,6 %]) ≥ 65 ans : (143 [47,4 %])	Hommes : (142 [47 %]) Femmes : (160 [53,0 %])

Les patients admis à l'étude T2302 présentaient 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 l’évérolimus 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 l’évérolimus 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 31 Caractéristiques de la maladie (TNE du tube digestif ou du poumon)

Caractéristique de la maladie	Évérolimus N = 205 n (%)	Placebo N = 97 n (%)	Total N = 302 n (%)
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)
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)

Caractéristique de la maladie	Évérolimus N = 205 n (%)	Placebo N = 97 n (%)	Total N = 302 n (%)
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)
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.

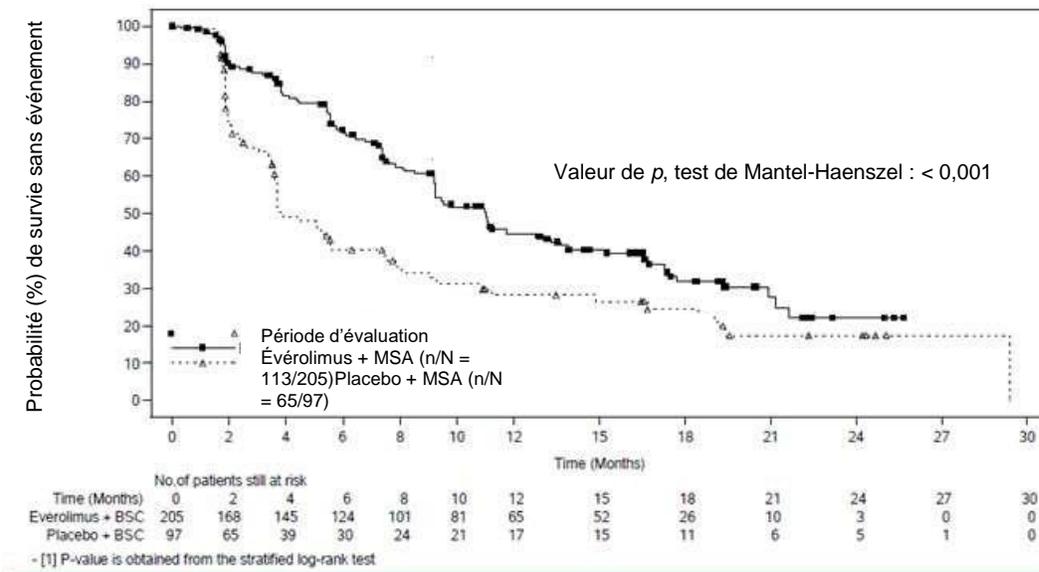
Un bienfait clinique statistiquement significatif a été démontré pour l'évérolimus par rapport au placebo, soit une diminution de 52 % du risque de progression ou de mortalité (RRI = 0,48; IC à 95 %, de 0,35 à 0,67); valeur de $p < 0,001$ (test de Mantel-Haenszel unilatéral), selon une évaluation indépendante (voir le Tableau 32 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 32 RADIANT-4 – Résultats relatifs à la survie sans progression

Analyse	N 302	Évérolimus N = 205	Placebo N = 97	Rapport des risques instantanés (RRI) ^a (IC à 95 %)	Valeur de p^b
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

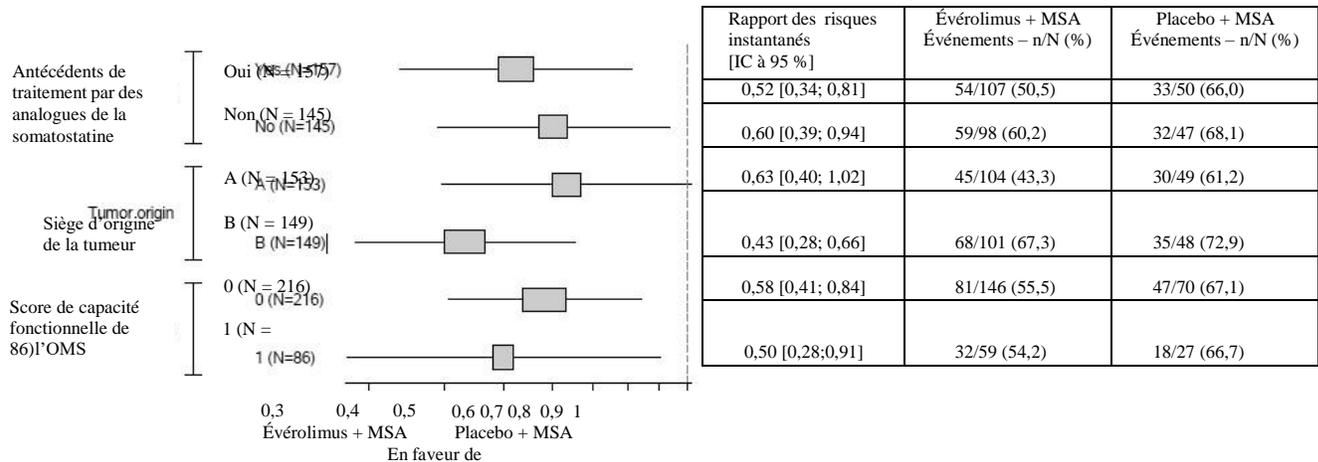
Figure 5 RADIANT-4 : Courbes de Kaplan-Meier relatives à la survie sans progression (selon les examens radiologiques indépendants)



Nombre de patients toujours à risque Temps écoulé (mois)
 Évérolimus + MSA Placebo + MSA
 - [1] La valeur de p a été obtenue à l'aide du test de Mantel-Haenszel stratifié.

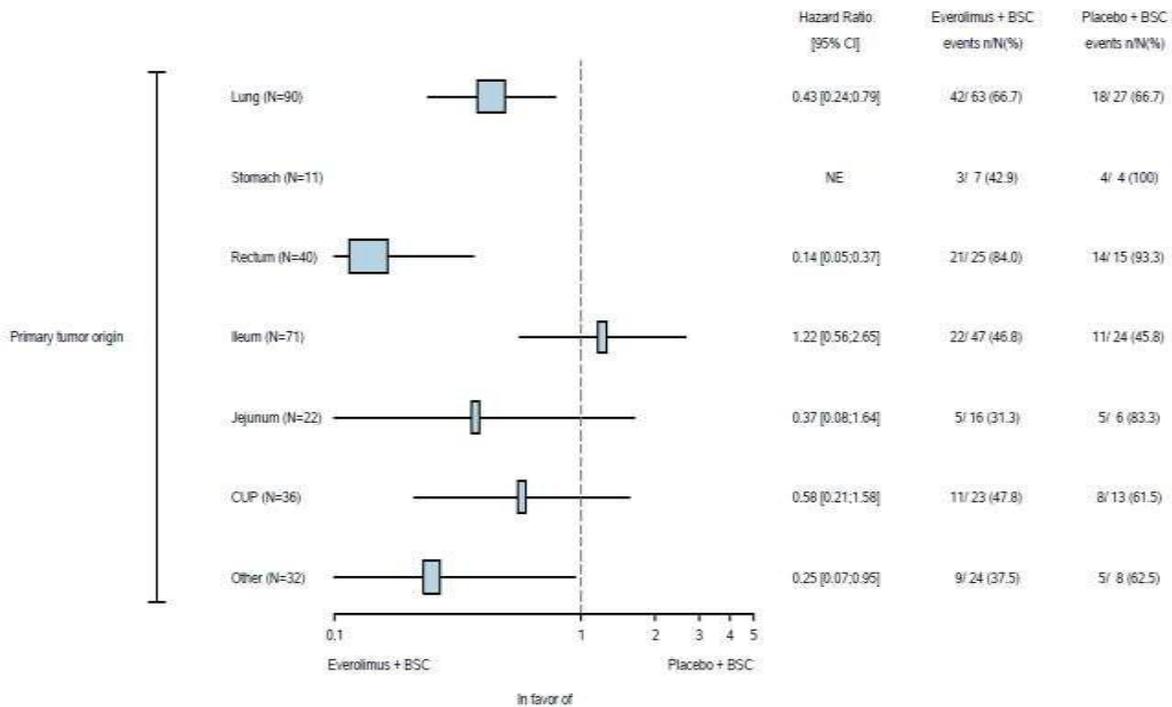
L'effet bénéfique global sur la SSP favorisait l'évérolimus dans tous les sous-groupes stratifiés en fonction des données démographiques et pronostiques (voir la Figure 6). La strate A (appendice, cæcum, jéjunum, iléon, duodénum et cancer primitif inconnu [CPI]) correspond à un meilleur pronostic, et 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)



- 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

- 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, caecum, colon, 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.

Néphrocarcinome métastatique

Étude C2240 (RECORD-1)

Tableau 33 Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le néphrocarcinome métastatique

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (n [%])
C2240 (RECORD – 1)	Une étude de phase III multicentrique et multinationale, à double insu avec répartition aléatoire visant à comparer l'évérolimus à 10 mg/jour (2 comprimés à 5 mg) et un placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins d'appoint, a été menée auprès de patients atteints de	Évérolimus à 10 mg/jour, comprimé par voie orale Le traitement à l'étude a été poursuivi jusqu'à l'évolution tumorale ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.	n = 416 Évérolimus (n = 277) Placebo (n = 139) Race (n [%]) : Évérolimus : Blanche (246 [88,8 %]) Asiatique (16 [5,8 %]) Noire (2 [0,7 %]) Autochtone d'Amérique (1 [0,4 %]) Autre/données manquantes (9/4)	Âge médian : 61 ans (de 27 à 85 ans) Groupe d'âge (n [%]) : < 65 ans : Évérolimus (165 [59,6 %]) Placebo (98 [70,5 %]) ≥ 65 ans : Évérolimus (112 [40,4 %]) Placebo (41 [29,5 %])	Hommes (106 [76,3 %]) Femmes (33 [23,7 %])
	néphrocarcinome métastatique dont la maladie a évolué malgré un traitement		[2,9 %/1,4 %] Race (n [%]) : Placebo : Blanche (121		

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.	[87,1 %] Asiatique (11 [7,9 %]) Noire (3 [2,2 %]) Autochtone d'Amérique (0 [0 %]) Autre/données manquantes (3/1 [2,2 %/0,7 %])
---	--

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 l'évérolimus 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 paramètre d'évaluation principal avait été atteint.

Tableau 34 **Caractéristiques de la maladie (néphrocarcinome métastatique)**

Caractéristiques de la maladie	Évérolimus n = 277	Placebo n = 139
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 récepteur du VEGF	205 (74,0)	103 (74,1)
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 que l'évérolimus 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 l'évérolimus comparativement à 9 % pour le placebo (voir le Tableau 35 et la Figure 8).

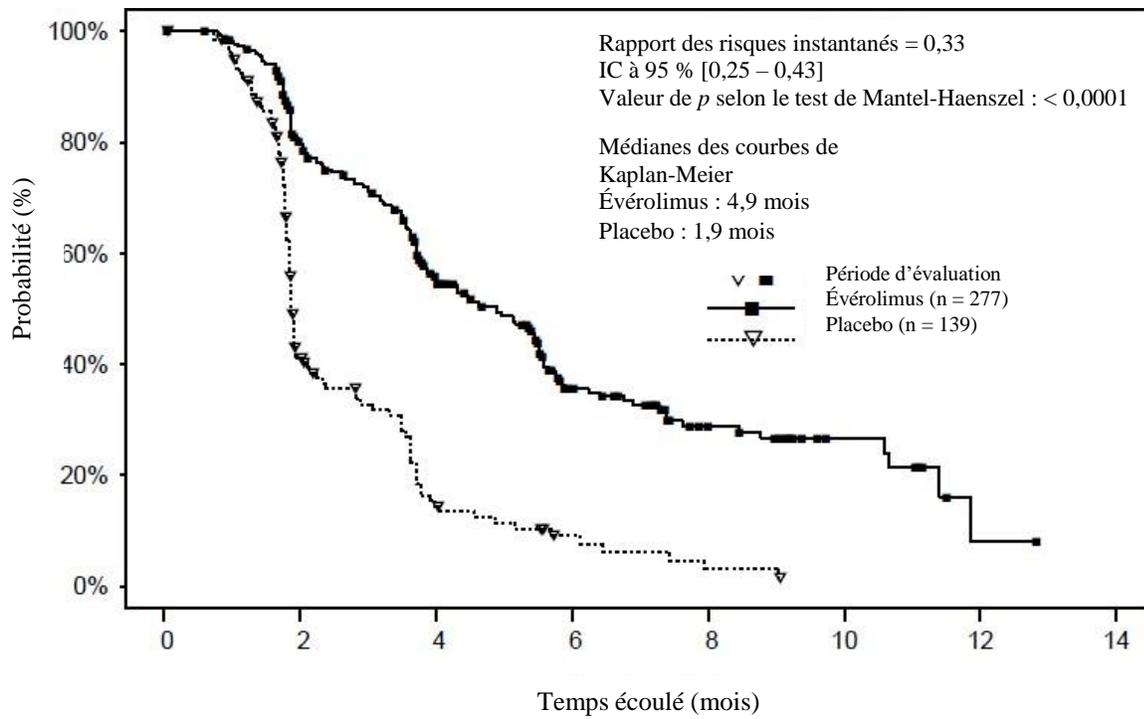
Tableau 35 Résultats relatifs à la survie sans progression (néphrocarcinome métastatique)

Population	n	Évérolimus n = 277	Placebo n = 139	Rapport des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
		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

^aTest de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du score pronostique

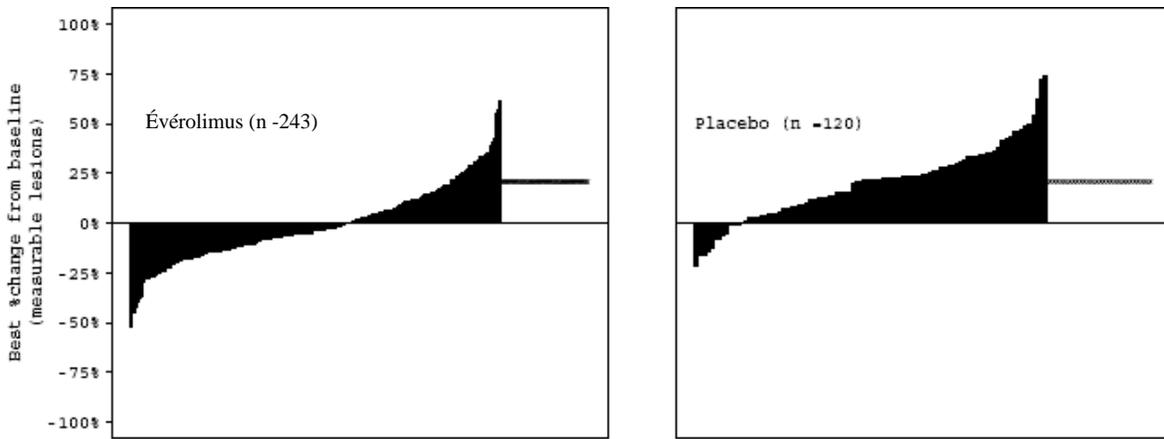
^bTest de Mantel-Haenszel bilatéral non stratifié

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 l'évérolimus; 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



	Évérolimus 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

Évérolimus n (%)	Placebo n (%)
114 (46,9 %)	12 (10,0 %)
92 (33,7 %)	90 (66,7 %)
47 (19,3 %)	28 (23,3 %)
4	0
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 de l'évérolimus (RRI = 0,82; IC à 95 % : 0,57 à 1,17; $p = 0,137$). Il se peut que le passage au traitement par l'évérolimus 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 l'évérolimus et les patients sous placebo.

Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Étude M2302 (EXIST-2)

Tableau 36 Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (M/F)
M2302 (EXIST -2)	<p>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.</p>	<p>Évérolimus à 10 mg/jour, comprimé par voie orale jusqu'à l'évolution de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'abandon pour tout autre motif.</p>	<p>N =118 Évériolimus à 10 mg/jour (n = 79) Placebo apparié (n = 39)</p> <p>Race (n [%]) : Évérolimus : Blanche (71 [89,9 %]) Asiatique (7 [8,9 %]) Autres (1 [1,3 %])</p> <p>Placebo : Blanche (34 [87,2 %]) Asiatique (4 [10,3 %]) Autres (1 [2,6 %])</p>	<p>Âge moyen : Évériolimus : 32,5 ans Placebo : 31 ans (de 18 à 61 ans)</p>	<p>Hommes (n [%]) Évériolimus (27 [34,2 %]) Placebo : (13 [33,3 %])</p> <p>Femmes (n [%]) Évériolimus : (52 [65,8 %]) Placebo : (26 [66,7 %])</p>

Le paramètre d'efficacité principal de l'étude 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).

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 37 Caractéristiques de la maladie (échantillon complet d'analyse)
(angiomyolipome rénal associé à la STB)**

Caractéristiques de la maladie	Évérolimus n = 79	Placebo n = 39
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)

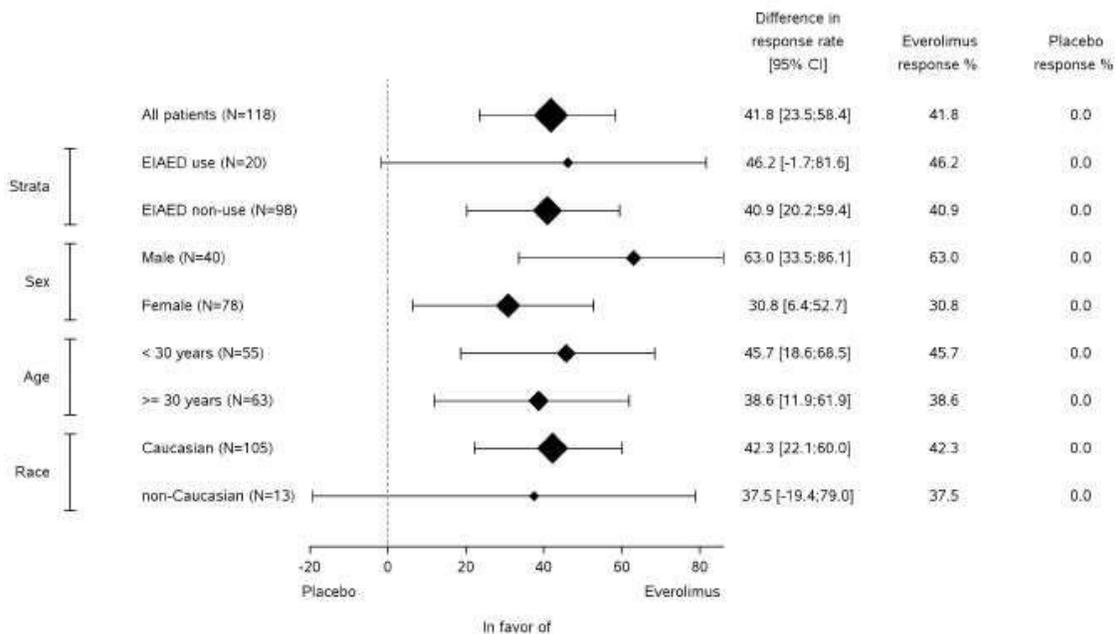
Caractéristiques de la maladie	Évérolimus n = 79	Placebo n = 39
Nombre de patients présentant des lésions tumorales dans (n [%])		
Un rein seulement	13 (16,7)	11 (28,9)
Les deux reins	65 (83,3)	27 (71,1)
Somme des volumes des lésions tumorales cibles (cm³)²		
Médiane	85,4	119,8
Extrêmes	8,6 - 1611,5	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)
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 que l'évérolimus 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 évérolimus 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)



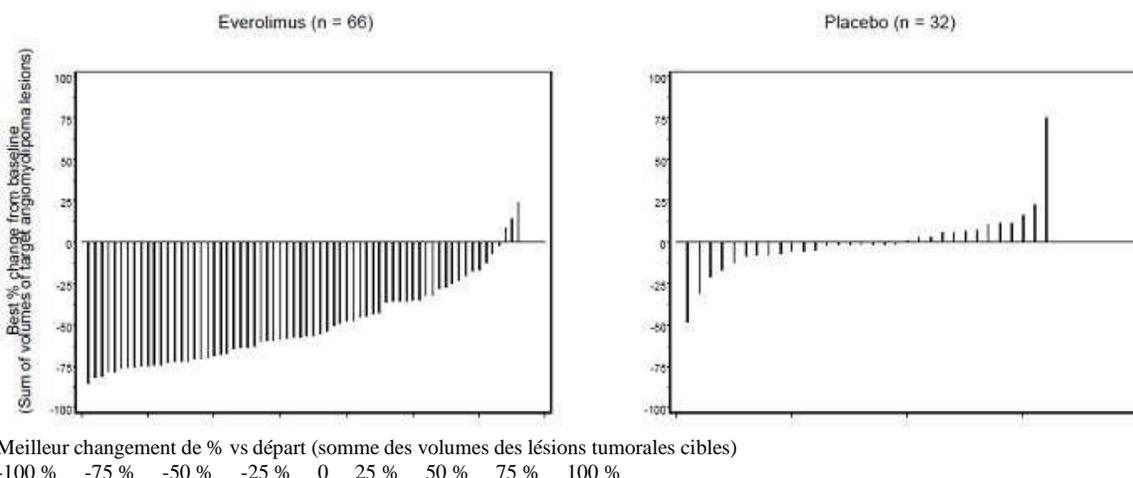
			Différence dans le taux de réponse (IC à 95 %)	% de réponse avec l'évérolimus	% de réponse avec le placebo
	Tous les patients (N = 118)		41,8 [23,5; 58,4]	41,8	0,0
Strate	Utilisation d'un antiépileptique inducteur d'enzyme (n = 20)		46,2 [-1,7; 81,6]	46,2	0,0
	Non-utilisation d'un antiépileptique inducteur 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		
En faveur de					

Tableau 38 Réponse de l'angiomyolipome

	Analyse principale			Analyse finale
	Évérolimus N = 79	Placebo N = 39	Valeur <i>p</i>	Évérolimus 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}



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 évérolimus comparativement à 20,5 % (8/39) des patients du groupe placebo. Le traitement par l'évérolimus 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 évérolimus.

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 l'évérolimus 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 évérolimus 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

Étude M2301 (EXIST-1)

Tableau 39 Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (n [%])
M2301 (EXIST -1)	Une étude de phase III multicentrique à double insu avec répartition aléatoire a été menée dans le but d'évaluer l'évérolimus 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 l'évérolimus ou le placebo.	Les patients affectés au groupe de traitement ont reçu l'évérolimus à une dose initiale de 4,5 mg/m ² /jour par voie orale, 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. La durée médiane du traitement à l'insu a été de 52,2 semaines (de 24 à 89 semaines)	n = 117 Évérolimus (n = 78) Placebo (n = 39) Race (n [%]) : Blanche (109 [93,2 %]) Noire (4 [3,4 %]) Autre (3 [2,6 %])	Âge moyen : Évérolimus : 10,1 ans Placebo : 10,3 ans (de 0,8 à 26,6 ans)	Hommes (67 [57,3 %]) Femmes (50 [42,7 %])

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.

Le paramètre d'efficacité principal de l'étude 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.

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.

Tableau 40 **Caractéristiques de la maladie**

Caractéristiques de la maladie	Évérolimus N = 78 n (%)	Placebo N = 39 n (%)	Total N = 117 n (%)
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 d'hydrocéphalie	8 (10,3)	0 (0,0)	8 (6,8)
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 que l'évérolimus 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 35). 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 l'évérolimus 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'évérolimus 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 l'évérolimus 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 % : 47,9 – 67,0; Tableau 41).

Tableau 41 Réponse de l'ASCG (étude EXIST-1)

	Analyse principale ³			Analyse finale ⁴
	Évérolimus N = 78	Placebo N = 39	Valeur de p	Évérolimus
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

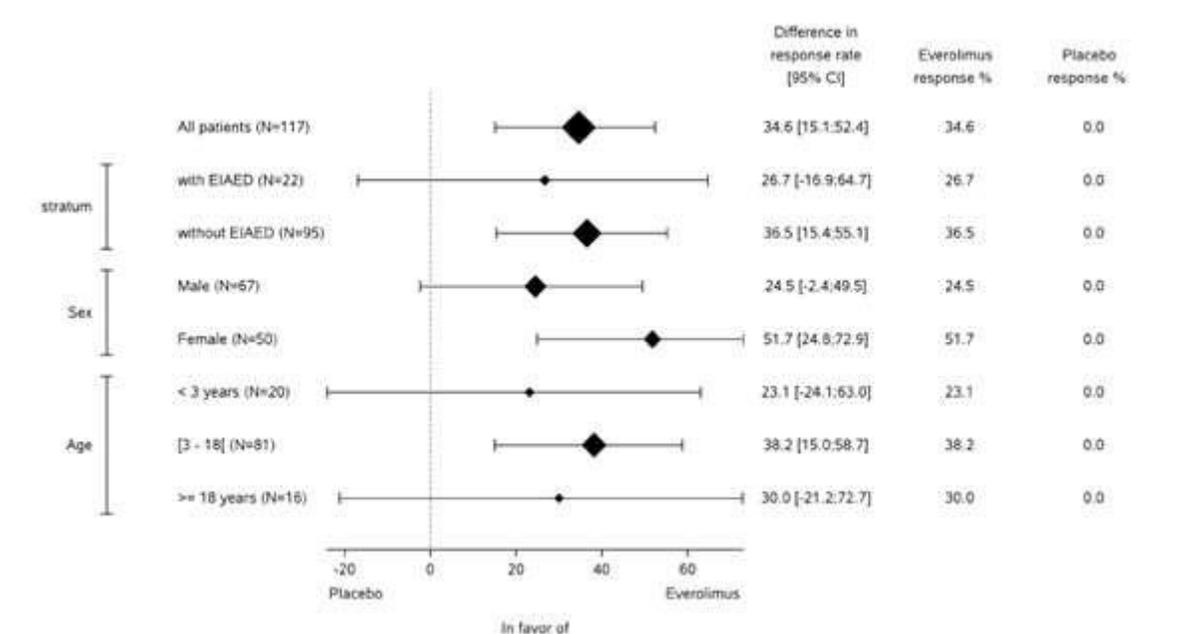
² Les réponses de l'ASCG ont été confirmées au moyen d'un examen répété. La réponse a été définie comme suit : au moins 50 % de réduction de la somme du volume de l'ASCG par rapport au départ, plus l'absence d'aggravation sans équivoque de lésions ASCG non-cibles, plus l'absence d'un nouvel ASCG mesurant 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 l'évérolimus : 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 l'évérolimus 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 l'évérolimus 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 l'évérolimus.

Le traitement par l'évérolimus 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 évérolimus 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 l'évérolimus (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 l'évérolimus, 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.

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Étude menée chez des sujets à jeun

Une étude à répartition aléatoire avec permutation croisée, à deux traitements, à deux séquences et à deux périodes, portant sur une dose unique de comprimés Reddy-Évérolimus dosés à 10 mg (Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.) et de comprimés AFINITOR dosés à 10 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée chez des adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Les données comparatives sur la biodisponibilité des 37 sujets qui ont été pris en compte dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Évérolimus (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72 h} (ng.h/mL)	1038,41 1090,04 (31,93)	1031,06 1079,34 (28,82)	100,7	94,9 – 106,9
C _{max} (ng/mL)	125,98 128,62 (20,71)	116,77 119,30 (20,34)	107,9	103,1 – 112,9
T _{max} ³ (h)	1,00 (0,50 – 2,50)	1,00 (0,50 – 2,50)		

¹ Comprimés Reddy-Évérolimus (évérolimus), 10 mg (Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.)

² Comprimés AFINITOR (évérolimus), 10 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

En raison de la longue demi-vie d'élimination de l'évérolimus, l'ASC_I et le T_{1/2} n'ont pas pu être calculés avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

Étude menée chez des sujets non à jeun

Une étude à répartition aléatoire avec permutation croisée, à deux traitements, à deux séquences et à deux périodes, portant sur une dose unique de comprimés Reddy-Évérolimus dosés à 10 mg (Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.) et de comprimés AFINITOR dosés à 10 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée après un repas riche en gras et en calories chez des adultes de sexe masculin en bonne santé. Les données comparatives sur la biodisponibilité des 26 sujets qui ont été pris en compte dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Évérolimus (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72 h} (ng.h/mL)	742,27 778,18 (31,79)	750,60 788,17 (33,49)	99,2	93,5 – 105,3
C _{max} (ng/mL)	61,22 63,87 (29,76)	60,06 64,57 (38,01)	101,7	92,4 – 112,0
T _{max} ³ (h)	2,50 (1,50 – 6,00)	2,50 (0,75 – 5,00)		

¹ Comprimés Reddy-Évérolimus (évérolimus), 10 mg (Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.)

² Comprimés AFINITOR (évérolimus), 10 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

En raison de la longue demi-vie d'élimination de l'évérolimus, l'ASCI et le T_{1/2} n'ont pas pu être calculés avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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.

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.

Cancérogénicité :

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.

Génotoxicité :

Les études de génotoxicité comprenant des paramètres d'évaluation pertinents n'ont révélé aucun signe d'effets clastogènes ou mutagènes.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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 ≥ 0,1 mg/kg et n'ont révélé aucun potentiel toxique particulier.

Toxicologie juvénile :

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 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 (taux d'exposition équivalant au taux d'exposition thérapeutique, selon l'ASC) pendant 4 semaines n'a pas entraîné d'effet toxique significatif.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie d'AFINITOR[®], comprimés d'évérolimus, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg, numéro de contrôle de la présentation 255457, Novartis Pharma Canada Inc., 30 novembre 2021.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr Reddy-Évérolimus Comprimés d'évérolimus

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Reddy-Évérolimus** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Reddy-Évérolimus**.

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par Reddy-Évérolimus ne doit être prescrit et pris en charge que par un professionnel de la santé qui possède de l'expérience :
 - avec les médicaments anticancéreux;
 - dans le traitement de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).
- Si vous prenez Reddy-Évérolimus pour traiter un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la STB :
 - Votre professionnel de la santé surveillera la quantité d'évérolimus dans votre sang pendant votre traitement.
 - On ignore quelle pourrait être la durée idéale du traitement par Reddy-Évérolimus.
 - Il se peut que votre maladie revienne une fois que vous aurez cessé de prendre Reddy-Évérolimus.
 - Il existe un risque de retard du développement ou de la puberté chez les patients qui prennent l'évérolimus.
 - Reddy-Évérolimus ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) qui ont des problèmes de foie.
 - **Risque d'erreur de médicament** : Reddy-Évérolimus et Comprimés d'évérolimus pour suspension orale ne sont pas interchangeables. Ces médicaments ne s'administrent pas aux mêmes doses ni de la même manière. En prenant Reddy-Évérolimus et Comprimés d'évérolimus pour suspension orale, vous pourriez faire en sorte que le médicament n'agisse pas correctement ou subir plus d'effets secondaires.
- Si vous prenez Reddy-Évérolimus pour traiter un angiomyolipome du rein associé à la STB :
 - On ignore quel peut être le meilleur moment pour amorcer le traitement et la durée idéale de ce dernier.
 - Il est possible que les femmes présentent une aménorrhée secondaire pendant leur traitement par l'évérolimus. Autrement dit, elles cessent d'avoir leurs règles.
- Reddy-Évérolimus peut provoquer des effets secondaires graves tels que :
 - **Des problèmes aux poumons** : Reddy-Évérolimus peut provoquer :
 - **une pneumonite non infectieuse** (inflammation des poumons)
 - **une pneumopathie interstitielle** (inflammation des poumons ou présence de tissu

cicatriciel dans les poumons)

Ces problèmes pulmonaires peuvent être mortels. En cas d'apparition ou d'aggravation de problèmes pulmonaires, informez-en votre professionnel de la santé **immédiatement**.

- **Des infections :** Reddy-Évérolimus peut vous rendre plus vulnérable aux infections. Certaines infections se sont soldées par le décès chez des adultes et des enfants. La moindre infection doit être traitée et complètement guérie avant le début d'un traitement par Reddy-Évérolimus. Si vous présentez des signes d'infection pendant votre traitement par Reddy-Évérolimus, informez-en votre professionnel de la santé **immédiatement**.
- **Une insuffisance rénale (problème aux reins) :** Des cas d'insuffisance rénale (dont des cas graves) ont été rapportés chez des patients prenant de l'évérolimus. Certains en sont décédés. Votre professionnel de la santé vérifiera votre fonction rénale avant que vous commenciez à prendre Reddy-Évérolimus et la surveillera périodiquement pendant votre traitement.

Consultez le tableau ci-après sur les effets secondaires graves et les mesures à prendre s'ils surviennent pour en savoir plus sur ces effets secondaires graves, entre autres.

Pourquoi Reddy-Évérolimus est-il utilisé?

Reddy-Évérolimus est utilisé pour traiter :

- Les femmes atteintes d'un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif :
 - qui sont en ménopause; et
 - chez lesquelles certains autres médicaments (le létrozole ou l'anastrozole) en parviennent plus à maîtriser la maladie.En pareil cas, on l'administre avec un médicament appelé exémestane.
- Les adultes atteints d'un type de cancer du pancréas appelé tumeur neuroendocrine pancréatique (TNEP), qui ne peut être traité au moyen d'une chirurgie. Chez ces patients :
 - la maladie est avancée; ou
 - s'est étendue hors du pancréas; ou
 - s'est aggravée au cours des 12 mois précédents.
- Les adultes atteints d'un type de cancer appelé tumeur neuroendocrine (TNE) du tube digestif ou du poumon. Dans le cas de ces patients, la maladie :
 - ne peut être traitée au moyen d'une chirurgie;
 - est avancée ou s'est étendue au-delà du tube digestif ou des poumons; et
 - a progressé.
- Les adultes atteints d'un cancer du rein métastatique, c'est-à-dire que les cellules cancéreuses se sont propagées à d'autres parties du corps malgré un traitement antérieur par le sunitinib ou le sorafénib.
- Les adultes qui sont atteints d'un angiomyolipome rénal, une tumeur du rein qui est liée à une maladie génétique appelée sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et qui n'ont pas besoin d'une chirurgie immédiate.
- Les enfants (âgés de 1 an ou plus) et les adultes atteints d'un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG), une tumeur au cerveau observée en présence d'une maladie génétique appelée sclérose tubéreuse de Bourneville (STB). La maladie de ces patients ayant progressé, elle ne peut pas être traitée par chirurgie. Il se peut aussi qu'ils n'aient pas besoin d'une chirurgie immédiate.

Comment Reddy-Évérolimus agit-il?

L'évérolimus, l'ingrédient actif contenu dans Reddy-Évérolimus, agit en bloquant une enzyme spécifique qui est impliquée dans la croissance et la division des cellules de la tumeur, ce qui favorise sa survie. Le traitement par Reddy-Évérolimus peut aider :

- à ralentir la croissance et la propagation :
 - des cellules cancéreuses du rein;
 - des cellules neuroendocrines pancréatiques;
 - des cellules cancéreuses du sein lorsqu'il est pris avec de l'exémestane;
- à réduire la taille des tumeurs du cerveau (ASCG) et du rein (angiomyolipomes) associées à la STB.

Quels sont les ingrédients dans Reddy-Évérolimus?

L'ingrédient médicamenteux : évérolimus

Les ingrédients non médicamenteux : crospovidone, hydroxytoluène butylé (E321), hypromellose, lactose anhydre, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Reddy-Évérolimus est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés dosés à 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg.

Ne prenez pas Reddy-Évérolimus si :

- Vous êtes allergique :
 - à l'évérolimus ou à n'importe lequel des ingrédients de Reddy-Évérolimus;
 - au sirolimus; ou
 - au temsirolimus.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Reddy-Évérolimus, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- prenez d'autres médicaments;
- avez actuellement des problèmes de foie ou avez déjà eu une maladie du foie;
- souffrez d'une infection. Le traitement par Reddy-Évérolimus ne pourra pas commencer tant que la moindre infection n'aura pas été traitée et entièrement guérie;
- avez déjà souffert d'hépatite B, car le traitement par Reddy-Évérolimus pourrait réactiver cette affection;
- prévoyez subir ou avez récemment subi une intervention chirurgicale, ou si vous présentez une plaie chirurgicale qui n'est pas encore cicatrisée. Reddy-Évérolimus pourrait nuire à la guérison des plaies;
- avez reçu ou prévoyez recevoir une radiothérapie;
- avez des problèmes de reins;
- êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous projetez de le devenir.

Autres mises en garde à connaître :

Reddy-Évérolimus peut provoquer des effets secondaires graves tels que :

- **Diabète, aggravation du diabète ou taux élevé de sucre dans le sang** : L'évérolimus, l'ingrédient actif de Reddy-Évérolimus, peut entraîner une hausse du taux de sucre dans le sang, y compris le diabète de type 2. Votre professionnel de la santé vérifiera votre taux de sucre sanguin avant que vous commenciez votre traitement par Reddy-Évérolimus et périodiquement par la suite. Vous devrez être surveillé plus étroitement si vous prenez d'autres médicaments. Si vous faites du diabète, surveillez de près votre glycémie pendant votre traitement par Reddy-Évérolimus.
- **Stomatite (ulcères buccaux)** : Il se peut que des ulcères se forment dans votre bouche pendant votre traitement par Reddy-Évérolimus. La stomatite se produit surtout pendant les 8 premières semaines de traitement. Si vous en êtes atteint, il faudra peut-être la traiter au moyen d'un rinçage-bouche ou d'un gel. Certains rinçage-bouche et gels peuvent aggraver une stomatite. N'en essayez aucun avant d'avoir consulté votre professionnel de la santé.
- **Problèmes de saignement** : Certains patients ayant pris de l'évérolimus ont signalé divers types de saignements, tels que :
 - **Hémoptysie** (présence de sang dans les crachats)

- **Hématurie** (présence de sang dans les urines)
- **Saignements gastro-intestinaux** (saignement se produisant à n'importe quel endroit du tube digestif, soit entre la bouche et l'anus)
- **Hémorragie cérébrale** (saignement dans le cerveau)

Ces saignements ont parfois été mortels. Vous y êtes davantage exposé si vous avez déjà été atteint de troubles de la coagulation du sang ou si vous prenez des médicaments qui :

- ont un effet sur la coagulation du sang;
- augmentent le risque de saignement.

Si vous montrez des signes de saignement pendant votre traitement par Reddy-Évérolimus, cessez de prendre ce médicament et consultez votre professionnel de la santé **immédiatement**.

- **Rhabdomyolyse** (dégradation des muscles endommagés) : Quelques cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant l'évérolimus. Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition des signes de cette maladie durant votre traitement par Reddy-Évérolimus. Si vous montrez des signes de rhabdomyolyse pendant votre traitement par Reddy-Évérolimus, cessez de prendre ce médicament et consultez votre professionnel de la santé **immédiatement**.
- **Réactions graves à la radiothérapie et syndrome de rappel radiologique** (réactions graves à l'endroit irradié) : Des réactions graves à la radiothérapie ont été observées chez certains patients prenant de l'évérolimus. Ces réactions se sont produites pendant la radiothérapie ou peu de temps après. Consultez votre professionnel de la santé si vous :
 - avez subi une radiothérapie par le passé.
 - suivez une radiothérapie en ce moment;
 - devez subir une radiothérapie prochainement.

Consultez le tableau ci-après sur les effets secondaires graves et les mesures à prendre s'ils surviennent pour en savoir plus sur ces effets secondaires graves, entre autres.

Vaccination : Les patients traités par Reddy-Évérolimus doivent éviter :

- de recevoir des vaccins vivants;
- d'entrer en contact étroit avec des personnes ayant reçu des vaccins vivants.

Votre enfant devra avoir reçu tous les vaccins vivants prévus au programme de vaccination des enfants avant de pouvoir commencer son traitement par Reddy-Évérolimus.

Fertilité : Reddy-Évérolimus peut nuire à votre capacité de tomber enceinte ou, si vous êtes un homme, de concevoir un enfant. Certaines femmes prenant de l'évérolimus ont cessé leurs règles. Chez certains patients de sexe masculin traités par ce médicament, on a noté :

- des taux anormaux des hormones sexuelles nécessaires à la production de spermatozoïdes;
- l'absence de spermatozoïdes.

Si vous souhaitez avoir des enfants plus tard, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Grossesse :

- Reddy-Évérolimus peut être nocif pour l'enfant à naître.
- Vous devez utiliser un moyen contraceptif très efficace pendant toute la durée du traitement par Reddy-Évérolimus et les 8 semaines qui suivent la dernière dose de ce médicament.
- Continuez d'utiliser ce moyen contraceptif même si vous avez cessé d'avoir vos règles. Bien que l'absence de règles puisse survenir durant le traitement par Reddy-Évérolimus, une grossesse demeure possible.
- Les patientes qui n'ont pas encore eu leurs premières règles doivent aussi utiliser un moyen

- contraceptif efficace.
- Consultez votre professionnel de la santé :
 - si vous tombez enceinte;
 - si vos règles sont irrégulières ou en retard;
 - ou si elles cessent.

Allaitement : Il est possible que Reddy-Évérolimus passe dans le lait maternel et soit nocif pour un bébé allaité. Abstenez-vous d'allaiter :

- pendant votre traitement par Reddy-Évérolimus;
- pendant les deux semaines suivant votre dernière dose de Reddy-Évérolimus.

Consultez votre professionnel de la santé au sujet de diverses façons de nourrir votre enfant pendant cette période.

Examens de contrôle et analyses : Vous subirez des analyses de sang avant de commencer votre traitement par Reddy-Évérolimus et périodiquement par la suite. Ces analyses permettront de vérifier :

- la quantité de cellules sanguines dans votre organisme;
- que vos reins et votre foie fonctionnent bien;
- la quantité d'électrolytes dans votre organisme;
- la quantité de cholestérol ou de triglycérides (types de gras) dans votre sang;
- votre taux de sucre sanguin.

Les résultats de vos analyses pourraient inciter votre professionnel de la santé à ajuster votre dose de Reddy-Évérolimus ou à mettre fin au traitement temporairement ou définitivement.

Si votre enfant prend Reddy-Évérolimus, votre professionnel de la santé devra vérifier tous les 12 mois :

- sa taille et son poids;
- le développement de son appareil reproducteur (puberté)

Il est possible que le développement neurologique de votre enfant soit surveillé conformément aux lignes directrices sur la prise en charge de la STB.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec Reddy-Évérolimus :

- les médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques (le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le fluconazole);
- les antibiotiques employés pour traiter des infections bactériennes tels que la clarithromycine, la télithromycine ou l'érythromycine;
- les antibiotiques employés pour traiter des infections bactériennes, mais surtout la tuberculose, comme la rifampine ou la rifabutine;
- le millepertuis, une plante médicinale utilisée surtout contre la dépression;
- les médicaments visant à faire cesser les crises d'épilepsie ou les convulsions (la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital ou le clobazam);
- les médicaments utilisés pour traiter des infections virales, mais surtout l'infection par le VIH comme le ritonavir, l'amprénarvir, le fosamprénarvir, l'éfavirenz, la névirapine, l'atazanavir et le nelfinavir;
- 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 cholestérol;
- la cyclosporine, un médicament utilisé pour inhiber le système immunitaire;
- l'aprépitant, un médicament utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements;
- le midazolam, un médicament qu'on utilise pour favoriser l'endormissement et la somnolence;
- le pimozide, un médicament employé pour traiter des troubles mentaux;
- la quinidine, un médicament utilisé pour certains types de battements cardiaques irréguliers;
- l'ergotamine, un médicament qui sert à soulager les migraines et les maux de tête.

Pendant votre traitement par Reddy-Évérolimus, ne vous faites pas vacciner par des vaccins vivants et évitez d'entrer en contact avec des personnes ayant reçu des vaccins vivants parce que ce médicament peut vous rendre plus vulnérable aux infections.

Ne buvez pas de jus de pamplemousse et ne mangez pas de pamplemousses, de caramboles ou d'orange de Séville ni d'aliments qui en contiennent pendant votre traitement par Reddy-Évérolimus parce qu'ils peuvent nuire à l'action de ce médicament.

Comment prendre Reddy-Évérolimus :

Reddy-Évérolimus et Comprimés d'évérolimus pour suspension orale ne sont pas interchangeables. Assurez-vous d'utiliser les comprimés qui vous ont été prescrits. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé. Ne passez pas d'une préparation à l'autre sans que votre professionnel de la santé vous demande de le faire.

- Prenez Reddy-Évérolimus en respectant à la lettre les instructions de votre professionnel de la santé.
- Prenez vos comprimés à peu près à la même heure chaque jour (de préférence le matin).
- Prenez-le avec ou sans aliments, mais toujours de la même façon, soit à jeun, soit avec des aliments.
- Placez les comprimés sur votre langue et avalez-les entier, avec un verre d'eau. Il ne faut pas les croquer ni les écraser, sinon cela pourrait ralentir l'absorption du médicament dans votre organisme.

Dose habituelle :

La dose de Reddy-Évérolimus qui vous sera prescrite dépendra :

- du type de maladie dont vous êtes atteint;
- des autres maladies dont vous pourriez être atteint;
- des autres médicaments que vous prenez;
- des résultats de vos analyses de sang;
- de votre taille et de votre poids.

Votre professionnel de la santé vous dira combien de comprimés de Reddy-Évérolimus vous devez prendre chaque jour.

Continuez de prendre Reddy-Évérolimus aussi longtemps que vous l'indique votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Si vous soupçonnez que vous ou une autre personne dont vous prenez soin avez pris un trop grand nombre de comprimés Reddy-Évérolimus, 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 Reddy-Évérolimus :

- Prenez votre dose dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si 6 heures se sont écoulées depuis le moment où vous l'auriez prise normalement;
- Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis le moment où vous prenez normalement Reddy-Évérolimus, 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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Reddy-Évérolimus?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Reddy-Évérolimus. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, Reddy-Évérolimus peut causer des effets secondaires.

Ces effets secondaires comprennent :

- Sécheresse de la bouche
- Enflure ou saignement des gencives
- Douleur à la mâchoire
- Vomissements
- Difficulté à avaler
- Brûlures d'estomac
- Maux de ventre
- Inflammation de l'estomac ou des intestins
- Flatulences (gaz)
- Constipation
- Diarrhée
- Fièvre
- Frissons
- Rhume
- Mal de gorge
- Sensation de malaise
- Perte d'appétit
- Cicatrisation lente des coupures et des plaies
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Mal de dents
- Problèmes de sinus
- Perte de poids
- Déshydratation
- Mal de dos
- Douleur aux articulations
- Douleur aux bras ou aux jambes
- Douleur ou spasmes musculaires

- Migraine
- Étourdissements
- Perte du goût
- Difficulté à dormir
- Changement de comportement
- Toux
- Saignements de nez
- Écoulement nasal
- Douleur à la bouche ou à la gorge
- Essoufflement
- Enflure des bras, des mains, des pieds, des chevilles, du visage ou d'autres parties du corps
- Sécheresse de la peau
- Rougeur de la peau
- Démangeaisons
- Éruptions cutanées
- Acné
- Picotement ou engourdissement de la peau
- Troubles des ongles
- Chute des cheveux
- Douleur à la poitrine
- Hypertension (haute pression)
- Hémorroïdes
- Kystes devenant écailleux, croûteux ou durs sur votre peau
- Taches, bosses, grosseurs, ulcères ou grain de beauté anormaux ou nouvellement apparus
- Bouffées de chaleur
- Perte auditive
- Conjonctivite
- Enflure des paupières
- Kyste sur les ovaires

Si l'une des manifestations vous incommoder gravement, **informez-en votre professionnel de la santé.**

Reddy-Évérolimus peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé vous soumettra à ces analyses avant que vous commenciez à prendre Reddy-Évérolimus et périodiquement pendant votre traitement. Si vos résultats sont anormaux et si vous avez besoin d'un traitement pour corriger ces effets secondaires, il vous en informera.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Anémie, érythroblastopénie chronique acquise (baisse du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, pâleur de la peau, essoufflement, faiblesse, maux de tête, étourdissements		√	
Leucopénie, lymphopénie, neutropénie (baisse du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, douleur, courbatures et symptômes pseudo-grippaux		√	
Pneumonite non infectieuse (inflammation du tissu pulmonaire) : essoufflement, toux, fatigue, perte d'appétit, perte de poids involontaire			√
Stomatite (ulcères buccaux, rougeur et enflure de la muqueuse tapissant l'intérieur de la bouche)		√	
COURANT			
Insuffisance pulmonaire aiguë : coloration bleue de la peau, des lèvres et des ongles; somnolence; battements cardiaques irréguliers; évanouissement; aggravation soudaine de l'essoufflement			√
Réactions allergiques : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; chute de la pression sanguine; nausées et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres de la langue ou de la gorge.			√
Bronchospasmes (rétrécissement soudain des voies respiratoires) : difficulté à respirer accompagnée de sifflements ou de toux.			√
Cellulite (infection cutanée) : douleur, sensibilité, enflure, rougeur de la peau.		√	
Convulsions : crises d'épilepsie, spasmes, tremblements ou attaque			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Dépression (tristesse persistante) : difficulté à dormir ou dormir exagérément, changement de l'appétit ou du poids, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité, regrets, détresse ou désespoir, retrait des situations sociales et familiales, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (pulsion sexuelle), pensées morbides ou suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, cette maladie pourrait s'aggraver.			√
Diabète, aggravation du diabète ou taux élevé de sucre dans le sang : soif plus intense, besoin fréquent d'uriner, fatigue extrême ou manque d'énergie, sécheresse de la peau, maux de tête, vision trouble, picotements ou engourdissement des mains ou des pieds.			√
Lymphœdème (accumulation de lymphes dans les tissus) : enflure d'une partie ou de la totalité des bras (y compris les doigts) ou des jambes (y compris les orteils), sensation de lourdeur, limitation des mouvements, inconfort		√	
Otite : douleur aux oreilles, tirer sur les lobes d'oreilles, troubles du sommeil, baisse de l'audition, perte d'équilibre, fièvre, écoulement de liquide hors des oreilles, maux de tête, perte d'appétit.		√	
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe plus le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention de liquide, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides et irréguliers, diminution de la résistance à l'effort.			√
Hémoptysie : crachats de sang			√
Zona : éruption cutanée douloureuse formée d'ampoules remplies de liquide, les ampoules se formant le long d'une bande de peau, démangeaisons.		√	
Infection : fièvre et frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation de malaise généralisé.		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et
Pneumopathie interstitielle : (maladie qui provoque une inflammation des poumons ou des lésions dans le tissu pulmonaire) : essoufflement au repos qui s'intensifie à l'effort, toux sèche.		√
Insuffisance rénale (problèmes aux reins) : confusion; démangeaisons ou éruption cutanée; enflure du visage et des mains; enflure des pieds ou des chevilles; besoin d'uriner moins fréquent ou nul; gain de poids.	√	
Érythrodysesthésie palmo-plantaire (aussi appelée <i>syndrome des main-pied</i>) : rougeur ou enflure des paumes des mains, callosités épaisses et ampoules sur les mains et les plantes de pieds, picotements ou sensation de brûlure, sensation de tension dans la peau.	√	
Épanchement pleural (présence de liquide autour des poumons) : douleur à la poitrine, respiration difficile ou douloureuse, toux.		√
Pneumonite, embolie pulmonaire, syndrome respiratoire aigu (problèmes aux poumons ou difficulté à respirer) : toux, douleur à la poitrine, essoufflement.	√	
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides)		√
Thrombopénie (nombre de plaquettes trop bas) : formation de bleus ou saignement durant plus longtemps que d'habitude sou vous vous blessez, fatigue et faiblesse.		√
Infection urinaire (infection touchant l'appareil urinaire, dont les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure au moment d'uriner, besoin fréquent d'uriner, présence de sang dans les urines, douleur au bas-ventre, urine dégageant une odeur forte, urines troubles	√	
PEU COURANT		
Occlusion intestinale (blocage partiel ou total de l'intestin grêle) : crampes ou douleurs abdominales, perte d'appétit, constipation, vomissements, transit intestinal bloqué ou impossibilité de passer des gaz, enflure de l'abdomen.	√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Œdème de Quincke (enflure des tissus situés sous la peau) : difficulté à respirer; enflure du visage, des mains, des pieds, des organes génitaux, de la langue et de la gorge; enflure du tube digestif entraînant de la diarrhée, des nausées ou des vomissements.		√	
Thrombose veineuse profonde (caillots sanguins se formant dans les veines profondes des jambes ou des bras) : enflure, douleur, les bras ou les jambes peuvent être chauds au toucher et être rouges.		√	
Saignements gastro-intestinaux (saignements se produisant à un endroit ou à un autre le long du tube digestif, entre la bouche et l'anus) : présence de sang dans les vomissures, selles noires et goudronneuses, présence de sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, pression sanguine basse, écoulement lent des urines, confusion, faiblesse, étourdissements.			√
Hématurie (présence de sang dans les urines) : urines roses, rouges ou très foncées.			√
Réactivation de l'hépatite B (ancienne infection virale du foie qui réapparaît) : fièvre, éruption cutanée, douleur et inflammation des articulations, fatigue, perte d'appétit, nausées, jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, selles pâles et urines foncées. La réactivation de l'hépatite B peut parfois être mortelle.		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hémorragie cérébrale (saignement dans le cerveau) : mal de tête intense et soudain; confusion; nausées et vomissements; convulsions; évanouissements.			√
Insuffisance hépatique (perturbation grave du fonctionnement du foie, défaillance hépatique) : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), saignements se produisant facilement, enflure de l'abdomen, désorientation ou confusion mentale, somnolence, coma.			√
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : sensibilité musculaire, faiblesse, urines brunâtres (couleur du thé).			√
Septicémie et choc septique (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, quantité d'urine faible ou nulle, pression sanguine basse, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides		√	
Modification des saignements vaginaux : augmentation ou diminution des saignements menstruels, saignotements, règles très espacées ou inexistantes			√
TRES RARE			
Sensibilisation à la radiothérapie et syndrome de rappel radiologique (réactions graves survenant dans la région ciblée par une radiothérapie) : <ul style="list-style-type: none"> - Réactions cutanées graves : éruption cutanée, formation d'ampoules sur la peau, desquamation ou décoloration de la peau - Pneumonite (inflammation du tissu pulmonaire) : essoufflement qui peut s'accompagner de toux, de fièvre ou de frissons - Œsophagite (inflammation de l'œsophage) : déglutition difficile 			√

ou douloureuse, douleur à la poitrine, brûlures d'estomac ou reflux gastrique			
Accident vasculaire cérébral (AVC; saignement ou formation d'un caillot sanguin dans le cerveau) : engourdissement, affaiblissement ou picotement soudain du visage, des bras ou des jambes, se produisant le plus souvent d'un seul côté du corps, mal de tête soudain, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, ou léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté de compréhension, difficulté à marcher et perte d'équilibre.			√

En cas de symptômes ou d'effets secondaires incommodants non mentionnés dans le présent document ou s'aggravant au point de nuire à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez le produit à une température comprise entre 15 et 30 °C.
- Laissez le produit dans l'emballage d'origine pour le protéger de la lumière et de l'humidité.
- Ne l'utilisez pas après la date de péremption qui figure sur la boîte du produit.
- Gardez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Reddy-Évérolimus :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé; elle renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), celui du fabricant (www.drreddys.com) ou en téléphonant au 1 855 845-1739.

Le présent dépliant a été préparé par Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Dernière révision : 27 octobre 2022