

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr **TEVA-EVEROLIMUS**

Comprimés d'évérolimus

Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg, destinés à la voie orale

Inhibiteur de protéine kinases  
Code ATC : L01XE10

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9  
Canada  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 6 décembre 2019

Date de révision :  
Le 6 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 275710

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

1 Indications, 1.1 Enfants	03/2022
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	03/2022
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	03/2022
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	03/2022
7 Mises en garde et précautions, Sensibilisation aux rayonnements et rappel radiologique	03/2022

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

<b>MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>7</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>8</b>
4.1 Considérations posologiques.....	8
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	9
4.3 Reconstitution.....	19
4.4 Administration.....	19
4.5 Dose oubliée.....	19
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>19</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>20</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>20</b>
7.1 Cas particuliers.....	27
7.1.1 Grossesse.....	27
7.1.2 Allaitement.....	27
7.1.3 Enfants.....	27
7.1.4 Personnes âgées.....	29
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>29</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	29
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	33
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	46

8.4	Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	49
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	55
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>56</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	56
9.4	Interactions médicament-médicament .....	56
9.5	Interactions médicament-aliments .....	60
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales .....	60
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	60
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>60</b>
10.1	Mode d'action .....	61
10.2	Pharmacodynamie .....	61
10.3	Pharmacocinétique .....	62
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>64</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>65</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>66</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>66</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>68</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	68
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	97
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>98</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>98</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>100</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>		<b>101</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

TEVA-EVEROLIMUS (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 a été établie d'après la démonstration d'un avantage sur le plan de la survie sans progression (SSP). Aucun bienfait clinique, comme la prolongation de la survie globale (SG) ou l'amélioration de la qualité de vie (QdV), n'a été démontré (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

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

L'efficacité de l'évérolimus dans le traitement des TNEP a été établie d'après 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 évolué dans les 12 mois précédant la répartition aléatoire. Aucune preuve de bienfait sur le plan de la survie globale (SG) n'a été observée, et la qualité de vie (QdV) n'a pas été évaluée (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

- dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) non fonctionnelles d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire, bien différenciées, non résécables, localement avancées ou métastatiques chez les adultes présentant une maladie évolutive.

L'efficacité de l'évérolimus dans le traitement des TNE digestives ou pulmonaires a été établie d'après 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 a évolué au cours des six mois précédant la répartition aléatoire. Aucun bienfait sur le plan de la survie globale (SG) ni amélioration de la qualité de vie (QdV) n'ont été démontrés. D'après les analyses de sous-groupes, les patients qui avaient un meilleur pronostic n'ont pas profité autant que les autres du traitement par l'évérolimus (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

TEVA-EVEROLIMUS en association avec un analogue de la somatostatine n'est pas indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire.

TEVA-EVEROLIMUS n'est pas indiqué dans le traitement des tumeurs carcinoïdes fonctionnelles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

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

L'efficacité de l'évérolimus a été établie d'après la SSP. Aucune prolongation de la survie globale (SG) ni différence sur le plan de la qualité de vie n'ont été observées entre les patients recevant l'évérolimus et les sujets sous placebo durant l'essai pivot de phase III (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

- dans le traitement de l'angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les adultes (18 ans ou plus) qui n'ont pas besoin de subir une intervention chirurgicale immédiate.

L'efficacité de l'évérolimus dans le traitement de l'angiomyolipome rénal a été établie d'après les données d'une analyse des réponses objectives chez des patients traités pendant une période médiane de 8,3 mois au cours de l'essai clinique pivot de phase III contrôlé par placebo (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

TEVA-EVEROLIMUS est indiqué :

- dans le traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), avec croissance de la tumeur sur la foi de mesures sérielles, chez les patients qui ne sont pas admissibles à une résection chirurgicale et chez qui une intervention chirurgicale immédiate n'est pas requise.

L'efficacité de l'évérolimus a été établie d'après les données d'une analyse de la variation du volume de l'ASCG.

Le médecin qui prescrit l'évérolimus doit tenir compte du fait que la résection tumorale peut se révéler curative, alors que la pharmacothérapie avec cet agent permet uniquement de réduire le volume de l'ASCG.

Les propriétés pharmacocinétiques de TEVA-EVEROLIMUS ont été évaluées dans des essais cliniques de biodisponibilité comparatifs (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)).

### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication concernant l'emploi de l'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 (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Enfants (>1 à <18 ans) : Après examen des données soumises à Santé Canada, il appert que l'innocuité et l'efficacité de l'évérolimus chez les enfants de > 1 an atteints d'un ASCG ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'emploi chez ces patients. On dispose de données limitées sur l'efficacité et l'innocuité de l'évérolimus chez les patients 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 au stade avancé, aucune différence n'a été observée entre les patientes jeunes et les patientes âgées quant à ce qui a trait à l'efficacité du traitement. Par contre, des différences ont été observées entre ces deux populations quant à la mortalité toutes causes confondues au cours des 28 jours ayant suivi l'administration de la dernière 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 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Aucune différence globale n'a été observée non plus entre les patients jeunes et les patients âgés relativement à l'innocuité et à l'efficacité du traitement lors de deux autres essais à répartition aléatoire sur le néphrocarcinome métastatique et les TNEP au stade avancé (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Dans l'étude à répartition aléatoire sur les TNE digestives/pulmonaires, aucune différence n'a été observée entre les patients jeunes et les patients âgés quant à ce qui a trait à l'efficacité du traitement. Les effets indésirables signalés à une fréquence 1,5 fois plus élevée chez les patients âgés recevant l'évérolimus que chez les moins de 65 ans comprenaient l'insuffisance cardiaque, des infections des voies respiratoires inférieures (pneumonie, infection pulmonaire, bronchite), la toux et une diminution de l'appétit.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- TEVA-EVEROLIMUS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament, aux autres dérivés de la rapamycine, aux ingrédients — médicinaux ou non — de la préparation ainsi qu'aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) (voir également [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- L'emploi de TEVA-EVEROLIMUS est contre-indiqué pour le traitement des crises épileptiques de tous types.

### 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 avancées et cancer métastatique du rein**

- TEVA-EVEROLIMUS 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 TEVA-EVEROLIMUS doit être amorcé 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 est impératif de surveiller les concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients qui reçoivent cet agent en raison d'un ASCG ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Surveillance des concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB](#)).
- On ignore quelle est la durée optimale du traitement par TEVA-EVEROLIMUS chez les patients souffrant d'ASCG; toutefois, une reprise de la croissance tumorale a déjà été observée après l'interruption du traitement ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Surveillance du volume de l'ASCG chez les patients recevant TEVA-EVEROLIMUS et 14 ESSAIS CLINIQUES, ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville](#)).
- Selon des données non cliniques, l'évérolimus pourrait retarder l'atteinte de certains repères d'évaluation du développement, de même que le développement de l'appareil reproducteur ([voir 7.1 Cas particuliers, 7.1.3 Enfants ci-dessous et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).
- TEVA-EVEROLIMUS (comprimés d'évérolimus) et les 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 TEVA-EVEROLIMUS doit être amorcé par un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans le traitement de la STB. On ignore quel est le moment optimal pour amorcer le traitement.
- On ignore quelle est la durée optimale du traitement par TEVA-EVEROLIMUS chez les patients souffrant d'angiomyolipome rénal associé à la STB ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville](#)).
- Les données provenant d'essais cliniques laissent croire qu'il existe un risque potentiel d'aménorrhée secondaire chez les femmes qui reçoivent de l'évérolimus ([voir 7 MISES EN](#)

[GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes](#)).

Les effets indésirables suivants revêtent une importance clinique :

- Pneumopathie non infectieuse, parfois mortelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#))
- Infections, parfois mortelles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Système immunitaire](#))
- Insuffisance rénale, parfois mortelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#))

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

TEVA-EVEROLIMUS 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.

**TEVA-EVEROLIMUS (comprimés de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg) est offert uniquement sous forme de comprimés à libération immédiate.**

TEVA-EVEROLIMUS (comprimés d'évérolimus) et les comprimés d'évérolimus pour suspension orale ne sont pas interchangeables et **ne doivent pas** être utilisés ensemble pour constituer la dose requise. La forme pharmaceutique employée doit convenir à l'indication traitée et doit toujours être la même (voir [4.4 Administration](#)).

TEVA-EVEROLIMUS peut être utilisé dans toutes les indications approuvées en oncologie ainsi que pour l'angiomyolipome rénale associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la STB. Dans le cas des patients souffrant d'un ASCG associé à la STB, l'administration de TEVA-EVEROLIMUS doit être accompagnée d'une surveillance thérapeutique du médicament (voir [Surveillance des concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB ci-dessous](#)).

TEVA-EVEROLIMUS n'a pas été étudié chez les patients ayant des crises épileptiques associées à la STP et ne doit pas être employé chez ces patients.

TEVA-EVEROLIMUS doit être administré par voie orale une fois par jour, à la même heure chaque jour (de préférence le matin), toujours avec des aliments ou toujours sans aliments (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).



### **Prise en charge des effets indésirables**

Graves ou intolérables, les effets indésirables soupçonnés peuvent commander une suspension temporaire (avec ou sans réduction de la dose) ou une interruption définitive du traitement par TEVA-EVEROLIMUS. Si une réduction de la dose est nécessaire, on recommande l'administration d'une dose équivalant à environ la moitié de la dose antérieure (*voir le [Tableau 1](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*). Si une fois réduite la dose est inférieure à la teneur la plus faible offerte, on peut envisager d'administrer le médicament aux deux jours.

## **4.2 Dose 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**

La dose de TEVA-EVEROLIMUS recommandée 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 est de 10 mg une fois par jour.

*Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif* : Le traitement par TEVA-EVEROLIMUS et l'exémestane doit se poursuivre tant et aussi longtemps que des bienfaits cliniques sont observés, ou jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable se manifeste.

*TNE au stade avancé et néphrocarcinome métastatique* : Le traitement par TEVA-EVEROLIMUS doit se poursuivre tant et aussi longtemps que des bienfaits cliniques sont observés, ou jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable se manifeste.

*Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville* : On ignore la durée optimale du traitement par TEVA-EVEROLIMUS.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)*).

### **Enfants (< 18 ans) :**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi de TEVA-EVEROLIMUS 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.

### **ASCG et/ou crises épileptiques associés à la sclérose tubéreuse de Bourneville**

La dose doit être personnalisée en fonction de la surface corporelle (en m<sup>2</sup>), calculée au moyen de la formule de Dubois<sup>1</sup>.

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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [Surveillance des concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB](#)).

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

La dose de départ quotidienne de TEVA-EVEROLIMUS recommandée pour le traitement des patients atteints d'ASCG associé à la STB est de 4,5 mg/m<sup>2</sup>, arrondie à la plus proche valeur correspondant aux teneurs dans lesquelles TEVA-EVEROLIMUS est offert. Différentes teneurs de TEVA-EVEROLIMUS peuvent être combinées pour atteindre la dose requise.

TEVA-EVEROLIMUS (comprimés d'évérolimus) et les comprimés d'évérolimus pour suspension orale **ne sont pas** interchangeables et ne doivent pas être utilisés ensemble pour constituer la dose requise. Pour les recommandations posologiques relatives aux comprimés d'évérolimus pour suspension orale, veuillez consulter une monographie s'appliquant à cette forme pharmaceutique.

La dose doit être ajustée de telle sorte que les concentrations minimales se situent entre 5 et 15 ng/mL, selon la tolérance du patient.

#### *Adaptation posologique pour le traitement de l'ASCG 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 × (concentration cible/concentration courante)

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

---

<sup>1</sup> Surface corporelle = (P<sup>0,425</sup> × H<sup>0,725</sup>) × 0,007184 (poids [P] en kilogrammes et taille [H] en centimètres).

## **Surveillance des concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB**

Les concentrations d'évérolimus dans le sang entier doivent **impérativement** être surveillées chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB, au moyen d'une technique bioanalytique validée, comme la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse. Si possible, la surveillance devra être effectuée par le même laboratoire et au moyen de la même technique pendant toute la durée du traitement.

Les concentrations minimales d'évérolimus doivent être évaluées dans le sang entier environ 1 à 2 semaines après l'administration de la dose initiale, après un ajustement posologique, après une substitution de préparation (c.-à-d. entre les comprimés d'évérolimus et les comprimés d'évérolimus pour suspension orale), après l'amorce ou la modification d'un traitement concomitant par un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4/de la glycoprotéine P (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) ou après tout changement de l'état hépatique (classe de Child-Pugh) (voir [Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique](#) ci-dessous et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### *Surveillance à long terme de la posologie*

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

## **Surveillance du volume de l'ASCG chez les patients recevant TEVA-EVEROLIMUS**

Le volume de l'ASCG doit être mesuré environ 3 mois après le début du traitement par TEVA-EVEROLIMUS, puis périodiquement par la suite. Dans l'étude clinique de phase II et l'étude clinique de phase III, le volume de l'ASCG a été évalué au début de l'essai, aux mois 3 et 6, puis tous les 6 mois par la suite. On ignore le schéma optimal de surveillance et la durée optimale du traitement par TEVA-EVEROLIMUS, mais selon les résultats d'une lecture centrale indépendante effectuée durant l'étude de phase III, une progression de l'ASCG est survenue chez 13 des 111 patients environ 8 à 56 mois après le début du traitement. Six patients dont la maladie a progressé pendant l'administration de l'évérolimus sont demeurés en traitement, car on a considéré qu'ils en tiraient un bienfait clinique. Aucun patient n'a dû subir d'intervention chirurgicale en raison de l'ASCG durant l'étude. Lors des ajustements posologiques subséquents, on doit 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, dès que la dose atteinte produit un degré d'efficacité acceptable du traitement, il n'est plus nécessaire de l'augmenter.

### **Enfants (< 18 ans) :**

Les recommandations posologiques pour les enfants atteints d'ASCG cadrent avec celles s'appliquant à la population adulte.

### Ajustement posologique pour la prise en charge des effets indésirables

Le tableau 1 résume les recommandations en matière de réduction de la dose ainsi que de suspension ou d'interruption du traitement par TEVA-EVEROLIMUS 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 entre les bienfaits et les risques.

**Tableau 1 — Ajustement posologique de TEVA-EVEROLIMUS et recommandations pour la prise en charge des effets indésirables**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Gravité<sup>a</sup></b>	<b>Ajustement posologique<sup>b</sup> de TEVA-EVEROLIMUS et recommandations pour la prise en charge</b>
Pneumopathie non infectieuse	Grade 1 Asymptomatique, observations cliniques et diagnostiques seulement; intervention non indiquée	Ne requiert pas d'ajustement posologique. Assurer une surveillance appropriée.
	Grade 2 Symptomatique, intervention médicale indiquée; AVQ <sup>c</sup> instrumentales limitées	Envisager une suspension du traitement, exclure la présence d'une infection et envisager une corticothérapie jusqu'à ce que les symptômes aient régressé au grade $\leq 1$ . Reprendre le traitement à une dose plus faible qu'avant l'interruption. Si le patient ne récupère pas dans les 4 semaines, mettre fin au traitement.
	Grade 3 Symptômes graves; AVQ associées aux soins personnels limitées; oxygénothérapie indiquée	Suspendre le traitement jusqu'à ce que les symptômes aient régressé au grade $\leq 1$ . Exclure la présence d'une infection et envisager une corticothérapie. Envisager une reprise du traitement, à une dose plus faible qu'avant la suspension du traitement. En cas de retour de toxicité de grade 3, envisager l'abandon du traitement.
	Grade 4 Menaçant le pronostic vital; fonction	Interrompre le traitement, exclure la présence d'une infection et envisager une corticothérapie.

Effet indésirable	Gravité <sup>a</sup>	Ajustement posologique <sup>b</sup> de TEVA- EVEROLIMUS et recommandations pour la prise en charge
	respiratoire compromise; intervention d'urgence indiquée (p. ex. trachéotomie ou intubation)	
Stomatite	Grade 1 Asymptomatique ou symptômes légers, intervention non indiquée	Ne requiert pas d'ajustement posologique. Traiter au moyen d'un bain de bouche sans alcool ou d'eau salée (0,9 %) plusieurs fois par jour.
	Grade 2 Douleur modérée n'interférant pas avec l'absorption orale; alimentation modifiée indiquée	Suspendre le traitement temporairement, jusqu'à ce que les symptômes aient régressé au grade ≤ 1. Reprendre le traitement à la même dose qu'avant l'interruption. En cas de récurrence de stomatite de grade 2, suspendre le traitement temporairement, jusqu'à ce que les symptômes aient régressé au grade ≤ 1. 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) <sup>d</sup> .
	Grade 3 Douleur grave interférant avec l'absorption orale	Suspendre le traitement temporairement, jusqu'à ce que les symptômes aient régressé au grade ≤ 1. 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) <sup>d</sup> .
	Grade 4 Conséquences menaçant le pronostic vital.; intervention d'urgence indiquée	Cesser le traitement et administrer un traitement médical approprié.

<b>Effet indésirable</b>	<b>Gravité<sup>a</sup></b>	<b>Ajustement posologique<sup>b</sup> de TEVA- EVEROLIMUS et recommandations pour la prise en charge</b>
Autres effets toxiques non hématologiques (sauf les troubles métaboliques)	Grade 1	Ne requiert pas d'ajustement posologique si la toxicité est tolérable. Amorcer un traitement médical approprié et surveiller l'état du patient.
	Grade 2	Ne requiert pas d'ajustement posologique si la toxicité est tolérable. Amorcer un traitement médical approprié et surveiller l'état du patient. Si le patient ne tolère pas les effets toxiques, suspendre le traitement temporairement, jusqu'à ce que les symptômes aient régressé au grade $\leq 1$ . Reprendre le traitement à la même dose qu'avant l'interruption. En cas de récurrence de toxicité de grade 2, suspendre le traitement temporairement, jusqu'à ce que les symptômes aient régressé au grade $\leq 1$ . Reprendre le traitement, à une dose plus faible qu'avant l'interruption.
	Grade 3	Suspendre le traitement temporairement, jusqu'à ce que les symptômes aient régressé au grade $\leq 1$ . Amorcer un traitement médical approprié et surveiller l'état du patient. Envisager de reprendre le traitement à une dose plus faible qu'avant la suspension. En cas de récurrence de toxicité de grade 3, envisager de mettre fin au traitement.
	Grade 4	Interrompre l'administration et administrer un traitement médical approprié.
Troubles métaboliques (p. ex. hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 1	Ne requiert pas d'ajustement posologique. Administrer un traitement médical approprié et surveiller l'état du patient.
	Grade 2	Ne requiert pas d'ajustement posologique. Administrer un traitement médical approprié et surveiller l'état du patient.
	Grade 3	Suspendre le traitement temporairement. Reprendre le traitement, à une dose plus faible qu'avant l'interruption. Administrer un traitement médical approprié et surveiller l'état du patient.
	Grade 4	Cesser le traitement et administrer un traitement médical approprié.
Thrombocytopénie	Grade 1	Ne requiert pas d'ajustement posologique.

<b>Effet indésirable</b>	<b>Gravité<sup>a</sup></b>	<b>Ajustement posologique<sup>b</sup> de TEVA- EVEROLIMUS et recommandations pour la prise en charge</b>
(baisse du taux de plaquettes)	(< LIN <sup>e</sup> – 75,0 × 10 <sup>9</sup> /L)	
	Grade 2 (< 75,0 – 50,0 × 10 <sup>9</sup> /L)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 1. Reprendre le traitement à la même dose.
	Grade 3 (< 50,0 – 25,0 × 10 <sup>9</sup> /L)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 1. Reprendre le traitement à une dose plus faible.
	Grade 4 (< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /L)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 1. Reprendre le traitement à une dose plus faible.
Neutropénie (baisse du taux de neutrophiles)	Grade 1 (< LIN <sup>e</sup> – 1,5 × 10 <sup>9</sup> /L)	Ne requiert pas d'ajustement posologique.
	Grade 2 (< 1,5 – 1,0 × 10 <sup>9</sup> /L)	Ne requiert pas d'ajustement posologique.
	Grade 3 (< 1,0 – 0,5 × 10 <sup>9</sup> /L)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la même dose.
	Grade 4 (< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /L)	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à une dose plus faible.
Neutropénie fébrile	Grade 3 NAN <sup>f</sup> < 1,0 × 10 <sup>9</sup> /L avec fièvre ponctuelle > 38,3 °C (101 °F) ou fièvre soutenue ≥ 38 °C (100,4 °F) pendant plus d'une heure.	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement à un NAN ≥ 1,25 x 10 <sup>9</sup> /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.

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> S'il faut réduire la dose, on recommande d'administrer une quantité équivalant à environ 50 % de la dose antérieure.

<sup>c</sup> AVQ = Activités de la vie quotidienne.

<sup>d</sup> Dans la prise en charge de la stomatite, éviter l'emploi d'agents contenant de l'alcool, du peroxyde d'hydrogène, de l'iode ou des dérivés du thym, car ces agents peuvent aggraver les ulcères buccaux. L'emploi d'antifongiques

est contre-indiqué, à moins qu'un diagnostic d'infection fongique buccale n'ait été établi, auquel cas les antifongiques topiques buccaux sont les agents de premier choix.

<sup>e</sup> LIN = limite inférieure de la normale

<sup>f</sup> NAN = nombre absolu de neutrophiles

## **Modifications posologiques en cas d'emploi concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P**

**Inhibiteurs modérés du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P :** L'administration concomitante de TEVA-EVEROLIMUS et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. amprénavir, fosamprénavir, aprépitant, érythromycine, fluconazole, vérapamil, diltiazem) ou de la glycoprotéine P commande la prudence. Le cas échéant, il faut réduire la dose quotidienne de TEVA-EVEROLIMUS d'environ 50 %. Une réduction subséquente de la dose peut également s'avérer nécessaire pour prendre en charge les effets indésirables. Si une fois réduite la dose est inférieure à la teneur la plus faible offerte, on peut envisager d'administrer le médicament aux deux jours (*voir* [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'administration de l'inhibiteur modéré du CYP3A4/glycoprotéine P est interrompue, considérer un délai d'au moins 3 jours ou de 4 demi-vies d'élimination du médicament avant de ramener la dose de TEVA-EVEROLIMUS à sa valeur antérieure (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### *ASCG associé à la STB*

Les concentrations minimales d'évérolimus doivent être évaluées après une période d'environ 1 à 2 semaines lorsqu'un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P est ajouté au schéma thérapeutique. Si l'administration de l'inhibiteur est interrompue, il faut alors ramener la dose de TEVA-EVEROLIMUS à sa valeur initiale et réévaluer les concentrations minimales d'évérolimus environ 2 semaines plus tard (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Inhibiteurs puissants du CYP3A4/de la glycoprotéine P :** Compte tenu du risque de diminution de l'effet du médicament, il faut éviter d'administrer des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, néfazodone, saquinavir, téliithromycine, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazole) ou de la glycoprotéine P en concomitance avec TEVA-EVEROLIMUS (*voir* [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 P<sub>450</sub> et de la glycoprotéine P doit être évitée durant le traitement (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).



## **Modifications posologiques en cas d'emploi concomitant d'inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P**

**Inducteurs puissants du CYP3A4 :** L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. anticonvulsivants [carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne], millepertuis [*Hypericum perforatum*], rifampine, rifabutine et rifapentine) doit être évitée pendant le traitement par l'évérolimus. Si TEVA-EVEROLIMUS 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 TEVA-EVEROLIMUS 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

Si l'administration concomitante d'un anticonvulsivant qui est un inducteur puissant du CYP3A4 est nécessaire chez un patient atteint d'angiomyolipome rénal associé à la STB, on doit alors envisager d'augmenter la dose recommandée de TEVA-EVEROLIMUS par paliers de 5 mg ou moins, jusqu'à l'obtention d'une dose maximale de 20 mg par jour. Selon les données pharmacocinétiques, cette dose devrait permettre d'obtenir une exposition (ASC) se situant dans la plage observée en l'absence d'inducteur. Il existe cependant peu de données cliniques sur cet ajustement posologique chez les patients atteints d'angiomyolipome rénal qui reçoivent un anticonvulsivant qui est aussi un puissant inducteur du CYP3A4. Si l'administration dudit inducteur prend fin, on doit alors ramener la dose de TEVA-EVEROLIMUS à la valeur qu'elle avait avant l'ajout de l'anticonvulsivant.

### ASCG associé à la STB

Chez les patients atteints d'un ASCG associé à la STB, une augmentation de la dose d'évérolimus au début du traitement pourrait être nécessaire en cas d'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4, cela afin d'obtenir des concentrations sanguines minimales d'évérolimus se situant entre 5 et 15 ng/mL. La dose quotidienne de TEVA-EVEROLIMUS pourra ainsi être majorée de 2,5 mg toutes les 2 semaines (voir [Surveillance des concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB](#) ci-dessous et [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 TEVA-EVEROLIMUS peut être requise si un inducteur puissant est ajouté. Doubler la dose quotidienne de TEVA-EVEROLIMUS 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 [Surveillance des concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB](#)).

### ASCG associé à la STB

Il est possible que l'ajout d'un autre inducteur puissant du CYP3A4 au schéma thérapeutique du patient ne requière pas d'ajustement posologique additionnel. Déterminer la concentration

minimale d'évérolimus deux semaines après le début du traitement par l'autre inducteur. Au besoin, ajuster la posologie par paliers de 1 à 4 mg par jour pour maintenir la concentration minimale cible (voir [Surveillance des concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB](#)).

L'arrêt de l'un des inducteurs puissants de la CYP3A4 peut ne pas nécessiter une autre adaptation posologique. Déterminer la concentration minimale d'évérolimus 2 semaines après avoir cessé d'administrer l'un des inducteurs puissants de la CYP3A4 (voir [Surveillance des concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB](#)). Si tous les inducteurs puissants sont retirés, imposer une période d'élimination d'au moins 5 jours (délai raisonnable pour inverser de manière importante l'effet d'induction des enzymes) avant de rétablir la dose de TEVA-EVEROLIMUS 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### **Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale**

TEVA-EVEROLIMUS n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale, mais compte tenu du fait que le métabolisme et la clairance rénaux sont minimales (< 5 % du total), aucun ajustement posologique n'est recommandé (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers, Insuffisance rénale](#)).

#### **Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique**

**Tableau 2 — 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**

<b>Patients atteints d'insuffisance hépatique</b>	<b>Dose recommandée</b>
Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh)	7,5 mg par jour; la dose peut être ramenée 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 ramenée à 2,5 mg si elle n'est pas bien tolérée
Insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh)	Une dose de 2,5 mg par jour peut être administrée si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques, mais celle-ci ne doit pas être dépassée.

**Tableau 3 — Patients de ≥ 18 ans atteints d'un ASCG associé à la STB**

<b>Patients atteints d'insuffisance hépatique</b>	<b>Dose recommandée</b>
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	50 % de la dose calculée en fonction de la

Child-Pugh)	surface corporelle (arrondie à la teneur la plus proche)
Insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh)	Emploi non recommandé

Un ajustement posologique s'impose si l'état de la fonction hépatique du patient (classe de Child-Pugh) change au cours du traitement.

#### **Patients < 18 ans :**

TEVA-EVEROLIMUS n'est pas recommandé chez les patients de < 18 ans atteints d'un ASCG associé à la STB et qui souffrent également d'insuffisance hépatique concomitante.

### **4.3 Reconstitution**

Sans objet.

### **4.4 Administration**

Les comprimés TEVA-EVEROLIMUS doivent être pris avec un verre d'eau et avalés entiers. On ne doit ni les mâcher, ni les écraser.

#### **Passage d'une forme pharmaceutique à l'autre**

Comme TEVA-EVEROLIMUS (comprimés d'évérolimus) et les comprimés d'évérolimus pour suspension orale **ne sont pas** interchangeables, on ne doit pas mélanger ces deux formes pharmaceutiques pour constituer la dose requise. Il faut utiliser soit l'une, soit l'autre.

Lorsque l'on passe d'une forme pharmaceutique à l'autre, la dose doit être ajustée au milligramme le plus proche de la nouvelle forme pharmaceutique, et la concentration sanguine minimale d'évérolimus doit être évaluée environ 2 semaines plus tard ([voir Surveillance des concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB ci-dessus](#)).

### **4.5 Dose oubliée**

TEVA-EVEROLIMUS peut être administré jusqu'à 6 heures après l'heure à laquelle il est habituellement pris. Après ce délai, on doit attendre le lendemain et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. 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. La tolérabilité aiguë de doses uniques allant jusqu'à 70 mg s'est révélée acceptable.

Il n'existe pas de traitement spécifique du surdosage de TEVA-EVEROLIMUS, aussi la conduite à tenir consiste-t-elle à administrer des mesures de soutien générales accompagnées d'une surveillance fréquente des signes vitaux et à observer le patient de près.

**Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.**

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg	Butylhydroxytoluène, crospovidone, hypromellose, lactose anhydre, lactose monohydraté et stéarate de magnésium

TEVA-EVEROLIMUS se présente sous forme de comprimés oblongs, non sécables, blancs et à bords biseautés. TEVA-EVEROLIMUS est offert en quatre teneurs : 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg.

2,5 mg : Comprimés portant les inscriptions « EV » d'un côté et « 2.5 » de l'autre.

5 mg : Comprimés portant les inscriptions « EV » d'un côté et « 5 » de l'autre.

7,5 mg : Comprimés portant les inscriptions « EV » d'un côté et « 7.5 » de l'autre.

10 mg : Comprimés portant les inscriptions « EV » d'un côté et « 10 » de l'autre.

Les comprimés TEVA-EVEROLIMUS à 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg sont offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

#### Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante d'évérolimus et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P doit être évitée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Dans le cas des inhibiteurs modérés du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P, le traitement

concomitant commande la prudence ainsi qu'une surveillance étroite des effets secondaires et une réduction de la dose de TEVA-EVEROLIMUS (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P doit être évitée, sans quoi l'efficacité du médicament pourrait en être affectée. Si l'administration concomitante n'est pas une option, il faut alors surveiller étroitement la réponse clinique. Une augmentation de la dose de TEVA-EVEROLIMUS doit être envisagée en cas d'administration avec des anticonvulsivants connus comme étant des inducteurs puissants du CYP3A4 et d'absence de traitement de rechange. Il existe cependant peu de données cliniques sur l'ajustement posologique de l'évérolimus chez les patients atteints d'angiomyolipome rénal qui reçoivent également un anticonvulsivant connu comme étant un inducteur puissant du CYP3A4 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Vu le risque d'interactions médicamenteuses susceptibles d'entraîner une augmentation des concentrations sanguines des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale, il faut se montrer prudent lorsqu'on administre TEVA-EVEROLIMUS en concomitance avec de tels substrats ayant un indice thérapeutique étroit. L'interaction entre TEVA-EVEROLIMUS et les substrats du CYP3A4 qui ne sont pas administrés par voie orale n'a pas été étudiée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA peut augmenter le risque d'œdème de Quincke (p. ex. enflure des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans difficulté respiratoire). Selon un examen des données d'essais cliniques groupés en oncologie, la fréquence des cas d'œdème de Quincke observés lors des phases de traitement à double insu et sans insu s'est élevée à respectivement 3,2 % et 2,9 % chez les patients sous évérolimus qui recevaient un IEAC en concomitance, et à respectivement 0,5 % et 0,7 % chez ceux qui NE RECEVAIENT PAS d'IEAC en concomitance.

## **Systeme endocrinien et métabolisme**

**Hyperlipidémie :** Des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie ont été signalés chez des patients sous évérolimus (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On recommande donc de surveiller la lipidémie à jeun avant le début du traitement par TEVA-EVEROLIMUS, puis périodiquement par la suite. Une réduction de la dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement doivent être envisagées au besoin, de même qu'une prise en charge médicale appropriée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.1 Considérations posologiques](#), [Tableau 14](#)).

**Hyperglycémie :** Des cas d'hyperglycémie ont été signalés chez des patients sous TEVA-EVEROLIMUS. On recommande donc de surveiller la glycémie à jeun avant le début du traitement par TEVA-EVEROLIMUS, puis périodiquement par la suite (voir [Surveillance et épreuves de laboratoire ci-dessous](#)). Une surveillance plus fréquente est recommandée en cas d'administration concomitante de TEVA-EVEROLIMUS et d'autres médicaments susceptibles

d'induire une hyperglycémie. Le traitement par TEVA-EVEROLIMUS ne devrait commencer que lorsque la maîtrise de la glycémie est optimale.

Une apparition de nouveaux cas de diabète de type 2 a été signalée durant le traitement par TEVA-EVEROLIMUS (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Tumeur carcinoïde fonctionnelle**

Un essai multicentrique à répartition aléatoire et à double insu mené chez 429 patients atteints de tumeurs carcinoïdes fonctionnelles a comparé les effets de l'administration concomitante d'évérolimus et d'octréotide à libération prolongée (dépôt) avec ceux d'une association placebo plus octréotide à libération prolongée. Or comme le critère d'efficacité primaire de l'étude (SSP) n'a pas été atteint et que l'analyse intérimaire de la survie globale a fait ressortir un avantage numérique dans le groupe placebo-octréotide à libération prolongée, l'emploi de TEVA-EVEROLIMUS chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes fonctionnelles n'est pas recommandé en dehors du cadre d'une étude de recherche.

### **Appareil digestif**

La stomatite, y compris l'ulcération buccale, est un effet indésirable fréquent de TEVA-EVEROLIMUS. En effet, dans l'ensemble des essais cliniques, 44 % à 86 % des patients traités par l'évérolimus ont présenté une stomatite (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La stomatite se manifeste généralement dans les 8 semaines suivant le début du traitement.

L'utilisation d'un traitement topique est recommandée en cas d'ulcères buccaux ou de stomatite, mais les bains de bouche contenant de l'alcool, du peroxyde d'hydrogène, de l'iode ou des dérivés du thym doivent être évités, car ils peuvent aggraver les lésions. On ne doit pas administrer d'antifongiques, sauf si une infection fongique buccale a été diagnostiquée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1](#) 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 TEVA-EVEROLIMUS plus exemestane, peut réduire la fréquence et la gravité de la stomatite chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein.

### **Hématologie**

Des cas de diminution de l'hémoglobinémie et du nombre de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont été signalés chez des patients sous évérolimus (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On recommande donc de surveiller la numération formule sanguine avant le début du traitement par TEVA-EVEROLIMUS, puis périodiquement par la suite.

### **Hémorragie**

Des hémorragies de tous grades ont été signalées chez des patients atteints de cancer au stade

avancé ayant reçu TEVA-EVEROLIMUS lors des essais cliniques. Des cas d'hémorragie gastro-intestinale, rétinienne et vaginale ainsi que des cas d'hémorragie des alvéoles pulmonaires, de méléna et d'hématurie ont été signalés en tant qu'effets indésirables lors de l'essai sur le néphrocarcinome. 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 (hémorragies gastro-intestinale et cérébrale). Durant l'essai sur l'angiomyolipome rénal associé à la STB, des cas d'épistaxis, d'hémorragies vaginales et de ménorragies de faible grade ont été signalés ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent TEVA-EVEROLIMUS en concomitance avec des substances connues pour perturber la fonction plaquettaire ou qui peuvent augmenter le risque de saignement, de même que chez les patients qui ont des antécédents de troubles hémorragiques. Il faut surveiller l'apparition de signes et symptômes d'hémorragie pendant toute la durée du traitement, surtout en présence d'une association de facteurs de risque d'hémorragie.

### **Système immunitaire**

**Réactions d'hypersensibilité** : Des réactions d'hypersensibilité se manifestant entre autres par des symptômes tels qu'anaphylaxie, dyspnée, bouffées vasomotrices, douleur thoracique ou œdème de Quincke (p. ex. enflure des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans difficulté respiratoire) ont été observées avec l'évérolimus ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'administration concomitante d'un IECA peut accroître le risque d'œdème de Quincke (p. ex. enflure des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans difficulté respiratoire).

**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 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 observées chez des patients traités par TEVA-EVEROLIMUS. Certaines de ces infections étaient graves (provoquant par exemple une sepsie [y compris un choc septique] ou une insuffisance respiratoire ou hépatique) et se sont parfois révélées mortelles chez les adultes et les enfants ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Cas particuliers](#), [7.1.3 Enfants](#)).

Médecins et patients doivent être conscients que TEVA-EVEROLIMUS augmente le risque d'infection, et toute infection préexistante doit être traitée et complètement résolue avant le début du traitement par TEVA-EVEROLIMUS. Il faut être attentif aux signes et aux symptômes d'infection; si un diagnostic d'infection est posé, il faut administrer un traitement adéquat sur-le-champ et envisager une interruption temporaire ou définitive de l'administration de TEVA-



EVEROLIMUS.

Si un diagnostic d'infection fongique envahissante généralisée est posé, mettre fin au traitement par TEVA-EVEROLIMUS et administrer un traitement antifongique adéquat ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des cas de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), dont certains se sont soldés par le décès, ont été signalés chez des patients traités par l'évérolimus. L'apparition de la PPJ peut être associée à l'usage concomitant de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs. On doit donc envisager l'administration d'un traitement prophylactique contre la PPJ lorsque le patient doit recevoir des corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs en concomitance avec l'évérolimus.

**Immunisation** : L'administration de vaccins vivants et le contact étroit avec une personne en ayant reçu un doivent être évités durant le traitement par TEVA-EVEROLIMUS ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Dans le cas des enfants atteints d'ASCG qui n'ont pas besoin de traitement immédiat, on doit d'abord administrer tous les vaccins à virus vivant recommandés chez l'enfant, conformément aux lignes directrices locales (p. ex. la dernière édition du Guide canadien d'immunisation).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

Le poids, la taille et le développement pubertaire des enfants qui reçoivent ce médicament doivent être surveillés à intervalles réguliers (tous les 12 mois), et le développement neurologique doit être évalué conformément aux recommandations figurant dans les lignes directrices sur le traitement de la STB chez les enfants ([voir 7.1 Cas particuliers, 7.1.3 Enfants](#)).

### **Appareil locomoteur**

**Rhabdomyolyse** : Des cas non confirmés de rhabdomyolyse se manifestant sous la forme de myalgie ainsi que de douleur et de faiblesse musculaires accompagnées de taux significativement élevés de créatine kinase ont été signalés chez des patients traités par l'évérolimus. On recommande donc de surveiller les signes de rhabdomyolyse durant le traitement par TEVA-EVEROLIMUS, en particulier chez les patients qui prennent une statine en concomitance. On doit aviser les patients sous TEVA-EVEROLIMUS de signaler promptement les symptômes tels que douleur musculaire, faiblesse ou urines foncées. En cas de diagnostic de rhabdomyolyse, il faut amorcer un traitement sans tarder et envisager de suspendre ou d'interrompre définitivement l'administration de TEVA-EVEROLIMUS ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).



Parmi les effets indésirables signalés lors d'un essai clinique mené chez 118 patients atteints d'angiomyolipome rénal associé à la STB, 1 cas (< 1 %) de rhabdomyolyse a été signalé chez un patient recevant l'évérolimus.

### **Considérations périopératoires**

Les troubles de la cicatrisation sont un effet commun à tous les dérivés de la rapamycine, y compris l'évérolimus. L'utilisation de TEVA-EVEROLIMUS durant la période péri-chirurgicale commande donc la prudence.

### **Sensibilisation aux rayonnements et rappel radiologique**

De graves cas de sensibilisation aux rayonnements et de rappel radiologique touchant la peau et les viscères (y compris l'œsophagite et la pneumonite) ont été signalés chez des patients ayant reçu une radiothérapie avant, pendant ou après un traitement par l'évérolimus. Certaines précautions doivent donc être prises chez les patients sous TEVA-EVEROLIMUS qui sont appelés à recevoir une radiothérapie dans un intervalle proche (*voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)*).

### **Fonction rénale**

Des cas de protéinurie et de hausse, habituellement légère, de la créatinine sérique ont été observés chez des patients recevant de l'évérolimus (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*). On recommande donc d'évaluer la fonction rénale avant d'amorcer le traitement par TEVA-EVEROLIMUS, en mesurant notamment l'azote uréique du sang, les protéines urinaires ou la créatinine sérique, puis de la surveiller périodiquement par la suite. On recommande d'exercer une surveillance particulièrement étroite chez les patients qui présentent d'autres facteurs de risque pouvant altérer davantage la fonction rénale (*voir également [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)*).

Des cas d'insuffisance rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë), dont certains se sont soldés par le décès, ont été observés chez des patients prenant de l'évérolimus (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).

### **Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes**

Les femmes en âge de procréer qui prennent TEVA-EVEROLIMUS, y compris les prépubères, doivent être averties d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant toute la durée du traitement, ainsi qu'au cours des huit semaines qui suivent son interruption.

En cas d'aménorrhée, les femmes en âge de procréer qui prennent TEVA-EVEROLIMUS doivent continuer à utiliser une méthode de contraception à haute efficacité.

Durant l'essai sur l'angiomyolipome rénal associé à la STB, une aménorrhée secondaire a été signalée chez 15 % des femmes recevant l'évérolimus et chez 4 % de celles qui étaient sous placebo. Durant l'essai sur l'ASCG associé à la STB, 17 % des femmes traitées par l'évérolimus ont signalé une aménorrhée, effet que n'a signalé aucune de celles sous 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **Fécondité**

TEVA-EVEROLIMUS peut compromettre la fécondité chez l'homme comme chez la femme. Des cas d'aménorrhée secondaire et de déséquilibre connexe du rapport hormone lutéinisante (LH)/hormone folliculo-stimulante (FSH) ont été observés chez les femmes traitées par l'évérolimus. Une augmentation des taux sanguins de FSH et de LH a été observée chez des hommes sous TEVA-EVEROLIMUS, de même qu'une diminution des taux sanguins de testostérone et une azoospermie. Les études menées chez les animaux montrent elles aussi une réduction de la fécondité des mâles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## **Appareil respiratoire**

**Pneumopathie non infectieuse** : La pneumopathie non infectieuse est un effet commun à tous les dérivés de la rapamycine, y compris TEVA-EVEROLIMUS. Jusqu'à 19 % des patients recevant TEVA-EVEROLIMUS ont présenté une pneumopathie non infectieuse (pneumopathie interstitielle dans certains cas) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Certains de ces cas se sont révélés graves, tandis que d'autres, rares, se sont soldés par le décès.

Un diagnostic de pneumopathie non infectieuse doit être envisagé en présence de signes et symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux ou dyspnée chez les patients chez qui les causes infectieuses, néoplasiques et non médicales ont été exclues par des examens appropriés. La présence d'infections opportunistes telles que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP) doit être écartée au moment d'établir le diagnostic différentiel de pneumopathie non infectieuse (voir [Système immunitaire, Infections](#)). Il faut avertir les patients de signaler sans tarder l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires ou l'aggravation de symptômes préexistants.

Le traitement par TEVA-EVEROLIMUS peut être poursuivi sans modification de la dose chez les patients qui présentent des signes radiologiques de pneumopathie non infectieuse et qui ont peu ou pas de symptômes.

En cas de symptômes modérés (grade 2), on doit envisager de suspendre le traitement jusqu'à ce qu'une amélioration soit observée. L'administration de corticostéroïdes pourrait être indiquée. Lors de la reprise du traitement, la dose quotidienne de TEVA-EVEROLIMUS devra être d'environ 50 % inférieure à la dose antérieure (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1](#)).

Dans les cas de pneumopathie non infectieuse de grade 3, l'administration de TEVA-EVEROLIMUS doit être interrompue jusqu'à ce que les symptômes régressent au grade 1 ou moins. Par la suite, l'administration de TEVA-EVEROLIMUS pourra être reprise à une dose quotidienne équivalant à environ 50 % de la dose antérieure, selon les circonstances cliniques propres à chaque patient. En cas de toxicité récurrente de grade 3, on doit envisager l'abandon définitif du traitement. Dans le cas des patients atteints d'une pneumopathie non infectieuse de grade 4, le traitement par TEVA-EVEROLIMUS doit être interrompu, et une corticothérapie peut être indiquée jusqu'à la disparition des symptômes cliniques. Un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) doit être envisagé chez les patients qui doivent prendre des corticostéroïdes pour traiter une pneumopathie non infectieuse. Des cas de pneumopathie ont également été signalés chez des patients qui recevaient une dose réduite ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1](#)).

#### Lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique

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

### **Troubles vasculaires**

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

### **7.1 Cas particuliers**

#### **7.1.1 Grossesse**

L'administration d'évérolimus durant la grossesse peut être nocif pour le fœtus, aussi les femmes doivent-elles être informées des risques pour le fœtus. Des cas de pertes après implantation et des effets fœtotoxiques ont été observés chez des rates et des lapines ayant reçu des doses entraînant une exposition infraclinique lors d'études chez l'animal ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

#### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel de la femme, mais comme plusieurs médicaments peuvent l'être, la prudence est de mise. Des études menées chez l'animal montrent que l'évérolimus et/ou ses métabolites passent facilement dans celui des rates. Par conséquent, les femmes qui prennent TEVA-EVEROLIMUS 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) :** Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication concernant l'emploi de l'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.

TEVA-EVEROLIMUS 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 de l'évérolimus chez les patients âgés de 1 à 3 ans atteints d'un ASCG.

On ignore quelle est la durée optimale du traitement par l'évérolimus chez les patients souffrant d'ASCG; toutefois, une reprise de la croissance tumorale a déjà été observée après l'interruption du traitement ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Surveillance du volume de l'ASCG chez les patients recevant TEVA-EVEROLIMUS](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES, ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville](#)).

Selon des données non cliniques, l'évérolimus pourrait retarder l'atteinte de certains repères d'évaluation du développement, de même que le développement de l'appareil reproducteur. Au cours d'une étude sur la toxicité menée chez le raton, l'atteinte de certains repères d'évaluation du développement — entre autres l'ouverture des yeux, le développement de l'appareil reproducteur des mâles et des femelles ainsi que la période de latence durant les phases d'apprentissage et de mémoire — a accusé un retard dose-dépendant qui s'est manifesté à une dose d'à peine 0,15 mg/kg/jour ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Bien qu'on ne puisse tirer de conclusion ferme en raison du nombre limité de patients et de l'absence de groupe de comparaison lors des périodes de suivi en mode ouvert de deux études de phase III et d'une étude de phase II, il ne semble pas que l'évérolimus ait eu des répercussions négatives sur la croissance et le développement pubertaire des 409 enfants traités dans le cadre d'essais cliniques représentant une exposition estimative de 944,20 années-patients de traitement.

L'effet de l'évérolimus sur le développement neurologique n'est pas connu; néanmoins, l'évérolimus n'a pas été associé à des effets indésirables sur le développement neurologique chez les enfants. Le poids, la taille et le développement pubertaire des enfants qui reçoivent ce médicament doivent être surveillés à intervalles réguliers (tous les 12 mois), et le développement neurologique doit être évalué conformément aux recommandations figurant dans les lignes directrices sur le traitement de la STB. Le traitement doit être personnalisé en fonction de chaque patient et de sa situation clinique.

TEVA-EVEROLIMUS n'est pas recommandé chez les enfants souffrant d'angiomyolipome rénal associé à la STB.

L'ensemble des données sur l'innocuité du médicament dans le traitement de la STB provient de trois essais cliniques à répartition aléatoire contrôlés par placebo et d'un essai prospectif ouvert monobras ayant pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'évérolimus dans 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 < 18 ans et à 24 patients de ≥ 18 ans sur 203 (12 %).

On ne possède pas de données chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique. Comme la clairance de l'évérolimus normalisée en fonction du poids peut être plus élevée chez les enfants que chez les adultes, les données concernant les insuffisants hépatiques adultes ne peuvent pas être utilisées pour établir la posologie chez les enfants (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états particuliers, Enfants](#)*). L'évérolimus n'est pas recommandé chez les enfants de < 18 ans atteints à la fois d'ASCG et d'insuffisance hépatique (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états particuliers, Insuffisance hépatique](#)*)

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Au cours de l'étude à répartition aléatoire sur le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, le taux de mortalité toutes causes confondues au cours des 28 jours suivant l'administration de la dernière dose d'évérolimus a, dans l'ensemble, été de 3,7 % : 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, mais chez seulement 17 % des patientes de < 65 ans. Une surveillance étroite des effets indésirables et un ajustement posologique approprié sont recommandés (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

D'autres essais cliniques ne signalent aucune différence de réponse entre les patients jeunes et les patients âgés (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états 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**

Les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) à être survenus en cours de traitement lors d'une étude à répartition aléatoire de phase III contrôlée par placebo menée chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif étaient, sans égard à la causalité, la stomatite, les infections, la fatigue, la diarrhée et la 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 % c. 22,3 %, respectivement) et grade 4 (8,7 % c. 5,0 %,

respectivement)]. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ( $\geq 3\%$ ) ont été la stomatite, les infections, la fatigue, la dyspnée et la pneumopathie. Les infections de grade 3 ou 4 ont été, spécifiquement, la pneumonie (1,2 %), la sepsie (0,3 %), la gastro-entérite (0,6 %) et la pneumonie atypique primitive (0,4 %). Des effets indésirables ont causé le décès de 7 des 482 patientes (1,5 %) ayant reçu l'association évérolimus + exémestane; chacun des effets suivants a provoqué un décès : pneumonie, septicémie, septicémie à staphylocoques, hémorragie tumorale, accident vasculaire cérébral ischémique, suicide et insuffisance rénale. L'une (0,4 %) des 238 patientes du groupe sous placebo-exémestane est décédée d'une pneumonie.

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 : pneumopathie (4,4 % des patientes), stomatite (2,5 %), dyspnée (1,9 %), fatigue (1,9 %), diminution de l'appétit (1,7 %), anémie (1,7 %) et éruptions cutanées (1,5 %). Un ajustement posologique a été effectué chez 64 % des patientes recevant l'évérolimus dans le cadre du traitement combiné évérolimus-exémestane et chez 21 % des patientes recevant le placebo dans le cadre du traitement combiné placebo-exémestane. Les effets indésirables ayant commandé un ajustement posologique (interruption du traitement ou réduction de la dose) ont été plus fréquents chez les patientes sous évérolimus-exémestane que chez les patientes sous placebo-exémestane (60 % c. 12 %). Les effets indésirables ayant le plus souvent mené à une interruption du traitement ou à une réduction de la dose dans le groupe évérolimus-exémestane ont été la stomatite (23,7 % des patientes), la pneumopathie (7,3 %) et la thrombocytopénie (5,2 %).

### **Effets indésirables observés lors du traitement de tumeurs neuroendocrines du pancréas au stade avancé**

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 30\%$ ) observés dans un essai à répartition aléatoire comparant l'évérolimus (n = 204) avec le placebo (n = 203) chez des patients atteints de tumeur neuroendocrine du pancréas au stade avancé (TNEP) ont été la stomatite, les éruptions cutanées, la diarrhée, la fatigue, l'œdème, la douleur abdominale, les nausées, la fièvre et les céphalées. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ( $\geq 5\%$ ) ont été la stomatite et la diarrhée.

Des décès de causes diverses — infections (1 %), insuffisance rénale (0,5 %), arrêt cardiaque (0,5 %), décès (0,5 %), insuffisance hépatique (0,5 %) et détresse respiratoire aiguë (0,5 %) — survenus au cours du traitement ont été observés dans le groupe sous évérolimus, mais non dans le groupe placebo, où une embolie pulmonaire (0,5 %) a cependant causé un décès lors du traitement. 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 % dans le groupe sous évérolimus et de 5,9 % dans le groupe sous placebo.

Les effets indésirables (sans égard à la causalité) ayant le plus fréquemment entraîné l'abandon du traitement ont été la pneumopathie, les infections et la pyrexie. Les infections, la stomatite, la pneumopathie, la thrombocytopénie et la pyrexie sont les effets les plus fréquents à avoir entraîné un report du traitement ou 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, éruptions cutanées, diarrhée et œdème périphérique.

### **Effets indésirables observés chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire au stade avancé**

Lors d'une étude contrôlée à répartition aléatoire de phase III (RADIANT-4) sur le traitement des tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire au stade avancé, davantage d'effets indésirables graves ont été signalés dans le groupe sous évérolimus (42,1 %) que dans le groupe sous placebo (19,4 %). Bien que la fréquence d'effets indésirables graves individuels particuliers ait été faible dans les deux groupes de traitement, les effets indésirables graves les plus courants dans le groupe sous évérolimus étaient, indépendamment de toute relation causale avec le médicament à l'étude, la douleur abdominale (5,4 %), l'hyperthermie (4,5 %), la diarrhée (4,0 %), l'anémie (3,0 %), la pneumonie (3,0 %), l'occlusion du grêle (3,0 %), l'asthénie (2,5 %), la fatigue (2,5 %), les vomissements (2,5 %) et la pneumopathie (2,0 %).

Au cours du traitement à double insu, trois patients sous évérolimus (1,5 %) et deux patients sous placebo (2,0 %) sont morts des suites d'un effet indésirable ayant été la cause primaire de leur décès. Les effets indésirables à l'origine de chacun des trois décès dans le groupe sous évérolimus étaient l'insuffisance cardiaque dans le premier cas, l'insuffisance respiratoire dans le deuxième et le choc septique dans le dernier. Chez les patients sous placebo, le premier décès a été causé par une infection pulmonaire, et le second, par la dyspnée. Le taux d'abandon définitif en raison d'effets indésirables survenus au cours du traitement s'est chiffré à 29 % dans le groupe sous évérolimus et à 7 % dans le groupe sous placebo. Un report ou une réduction de la dose a été nécessaire chez 70 % des patients traités par l'évérolimus et chez 19 % des patients recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5$  %) en raison desquels il a fallu ajuster la dose ou suspendre le traitement étaient, sans égard à la causalité : l'anémie, la stomatite, la diarrhée, la fatigue, l'œdème périphérique, l'hyperthermie et la pneumopathie. Les effets indésirables les plus fréquents en raison desquels le traitement a dû être abandonné étaient, sans égard à la causalité : la stomatite (3,0 %), la hausse de la GGT (1,5 %) et la diarrhée (1,5 %). Quant aux autres effets indésirables, chacun a touché  $\leq 1$  % des patients.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10$  %) en raison desquels une intervention médicale a été nécessaire chez les patients sous évérolimus étaient, sans égard à la causalité : l'anémie, la stomatite, la diarrhée, la douleur abdominale, les nausées, l'hyperthermie, l'œdème

périphérique, l'infection des voies urinaires, la pneumopathie, la toux, les éruptions cutanées et l'hypertension.

### **Effets indésirables observés lors du traitement du néphrocarcinome métastatique**

Les effets indésirables apparus le plus fréquemment au cours du traitement ( $\geq 30\%$ ) lors d'une étude à répartition aléatoire de phase III sur le traitement du néphrocarcinome métastatique ont été (sans égard à la causalité) la stomatite, l'anémie, les infections, l'asthénie, la fatigue, la toux et la diarrhée. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ( $\geq 3\%$ ) ont été les suivants l'anémie, les infections, la dyspnée, l'hyperglycémie, la stomatite, la fatigue, la déshydratation, la pneumonite, la douleur abdominale, l'asthénie et l'hypercholestérolémie.

Le taux d'abandon définitif en raison d'effets indésirables survenus au cours du traitement s'est chiffré à 14 % dans le groupe sous évérolimus et à 3 % dans le groupe sous placebo. La plupart des effets indésirables survenus au cours du traitement étaient de grade 1 ou 2.

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

L'effet indésirable survenu le plus fréquemment au cours du traitement ( $\geq 30\%$ ) lors d'une étude multicentrique à répartition aléatoire de phase III menée à double insu avec groupes parallèles chez des patients atteints d'angiomyolipome rénal associé à la STB ( $n = 113$ ) ou à la lymphangioliéomyomatose (LAM) sporadique ( $n = 5$ ) a été, sans égard à la causalité, 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 sous 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 au cours du traitement et dont l'issue a été l'abandon définitif de l'étude a été de 4 % dans le groupe sous évérolimus et de 10 % dans le groupe sous placebo. Dans le groupe sous évérolimus, ces effets se déclinaient en hypersensibilité/œdème de Quincke/bronchospasme, convulsions et diminution du phosphate sérique.

Les effets secondaires ont commandé davantage d'ajustements posologiques (interruption du traitement ou réduction de la dose) dans le groupe sous évérolimus que dans le groupe sous placebo (52 % c/à 21 % respectivement). La stomatite a été l'effet indésirable le plus fréquent à commander un ajustement de la dose d'évérolimus ou une intervention médicale.

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

L'effet indésirable survenu le plus fréquemment au cours du traitement par l'évérolimus ( $\geq 30\%$ ) lors d'une étude répartition aléatoire (2:1) de phase III menée à double insu chez des



patients atteints d'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) (n = 117) a été, sans égard à la causalité, 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.

Aucun effet indésirable n'a entraîné d'abandon définitif de l'étude. Un ajustement posologique (interruption du traitement ou réduction de la dose) motivé par la survenue d'effets indésirables a été effectué chez 55 % des patients traités par l'évérolimus. La stomatite a été l'effet indésirable qui a le plus souvent mené à l'ajustement de la dose d'évérolimus.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

### 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 de l'exémestane (25 mg/jour) (n = 482) et sur l'exposition à un placebo administré en association avec de l'exémestane (25 mg/jour) (n = 238) au cours d'une étude à répartition aléatoire de phase III contrôlée par placebo (BOLERO-2) menée chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs œstrogéniques positifs, avec gène HER2-neu non amplifié localement avancé<sup>2</sup> ou d'un cancer métastatique du sein. L'âge médian des patientes était de 61 ans (intervalle : 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 (intervalle : 1 à 100 semaines) à une dose médiane de 8,7 mg/jour; la durée médiane du traitement par le placebo était de 13,4 semaines (intervalle : 1 à 79 semaines).

Le [Tableau 5](#) présente les effets indésirables de fréquence  $\geq 10\%$  survenus au cours du traitement chez les patientes ayant reçu l'évérolimus à raison de 10 mg par jour comparativement à ceux survenus chez les patientes sous placebo.

Dans ce tableau, les effets indésirables apparus au cours du traitement sont présentés par système, appareil ou organe touchés, d'après la classification du MedDRA. Les effets

---

<sup>2</sup> N = 2 patientes (0,4 %) dans le groupe sous évérolimus + exémestane seulement

indésirables de chaque catégorie sont classés en fonction de leur fréquence, les plus courants apparaissant en premier.

**Tableau 5 — Effets indésirables (sans égard à la causalité) de fréquence  $\geq 10\%$  survenus plus souvent chez les patientes sous 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
	%	%	%	%	%	%
<b>Ensemble des effets indésirables</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>9</b>	<b>90</b>	<b>22</b>	<b>5</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Stomatite <sup>a</sup>	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 buccale	11	0	0	7	0	0
<b>Troubles généraux et problèmes au point d'administration</b>						
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
<b>Infections et infestations</b>						
Infections <sup>b</sup>	50	4	1	25	2	0
<b>Examens</b>						
Diminution du poids	25	1	0	6	0	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>						
Diminution de l'appétit	30	1	0	12	0,4	0
Hyperglycémie	14	5	0,4	2	0,4	0
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>						
Arthralgie	20	0,8	0	17	0	0
Dorsalgie	14	0,2	0	10	0,8	0
Douleur dans les membres	9	0,4	0	11	2	0
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Dysgueusie	22	0,2	0	6	0	0
Céphalées	21	0,4	0	14	0	0

	Évérolimus + exémestane N = 482			Placebo + exémestane N = 238		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Troubles psychiatriques</b>						
Insomnie	13	0,2	0	8	0	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>						
Toux	24	0,6	0	12	0	0
Dyspée	21	4	0,2	11	0,8	0,4
Épistaxis	17	0	0	1	0	0
Pneumopathie <sup>c</sup>	19	4	0,2	0,4	0	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>						
Éruptions cutanées	39	1	0	6	0	0
Prurit	13	0,2	0	5	0	0
Alopécie	10	0	0	5	0	0
<b>Troubles vasculaires</b>						
Bouffées vasomotrices	6	0	0	14	0	0

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

- <sup>a</sup> Comprend la stomatite, l'ulcération buccale, la stomatite aphteuse, la glossodynie, la douleur gingivale, la glossite et l'ulcération des lèvres.
- <sup>b</sup> 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 également la candidose (< 1 %), la sepsie (< 1 %) et l'hépatite C (< 1 %).
- <sup>c</sup> Comprend la pneumopathie, la pneumopathie interstitielle, l'infiltration pulmonaire et la fibrose pulmonaire.

### Tumeurs neuroendocrines du pancréas au stade avancé

Un essai à répartition aléatoire contrôlé mené chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEP) au stade avancé dont 79 % étaient de race blanche et 55 % de sexe masculin pour un âge médian de 58 ans (valeurs limites : 23 et 87 ans) a comparé les effets de l'administration d'évérolimus (n = 204) avec ceux de l'administration d'un placebo (n = 203). La durée médiane du traitement à l'insu a été de 37 semaines (intervalle : 1 à 130) chez les patients traités par l'évérolimus et de 16 semaines (intervalle : 0 à 146) chez les patients sous placebo. En cas de progression de la maladie, les patients sous placebo pouvaient passer au traitement ouvert par l'évérolimus.

Le [Tableau 6](#) présente une comparaison des effets indésirables de fréquence ≥ 10 % apparus en cours de traitement observés chez les patients sous évérolimus à raison de 10 mg/jour avec ceux observés chez les patients sous placebo. Dans chaque classe d'organe du système MedDRA, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

**Tableau 6 — Effets indésirables de fréquence ≥ 10 % survenus plus souvent chez les patients du groupe sous évérolimus que chez les patients du groupe sous placebo (TNEP)**

	Évérolimus N = 204			Placebo N = 203		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Ensemble des effets indésirables</b>	<b>100</b>	<b>49</b>	<b>13</b>	<b>98</b>	<b>32</b>	<b>8</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Stomatite <sup>a</sup>	70	7	0	20	0	0
Diarrhée <sup>b</sup>	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 buccale	11	0	0	4	0	0
<b>Troubles généraux et problèmes au point d'administration</b>						
Fatigue/malaise	45	3	0,5	27	2	0,5
Œdème (généralisé 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
<b>Infections et infestations</b>						
Rhinopharyngite/rhinite/IVRS	25	0	0	13	0	0
Infections des voies urinaires	16	0	0	6	0,5	0
<b>Examens</b>						
Perte de poids	28	0,5	0	11	0	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>						
Diminution de l'appétit	30	1	0	18	1	0
Diabète	10	2	0	0,5	0	0
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>						
Arthralgie	15	1	0,5	7	0,5	0
Dorsalgie	15	1	0	11	1	0
Douleur dans les membres	14	0,5	0	6	1	0
Spasmes musculaires	10	0	0	4	0	0
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Céphalées/migraine	30	0,5	0	15	1	0
Dysgueusie	19	0	0	5	0	0
Étourdissements	12	0,5	0	7	0	0
<b>Troubles psychiatriques</b>						

	Évérolimus N = 204			Placebo N = 203		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Insomnie	14	0	0	8	0	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>						
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
Pneumopathie <sup>c</sup>	17	3	0,5	0	0	0
Douleur oropharyngée	11	0	0	6	0	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>						
Éruptions cutanées	59	0,5	0	19	0	0
Troubles unguéaux	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
<b>Troubles vasculaires</b>						
Hypertension	13	1	0	6	1	0
<b>Durée médiane du traitement (semaines)</b>	<b>37</b>			<b>16</b>		

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

- <sup>a</sup> Comprend la stomatite, la stomatite aphteuse, la douleur, l'enflure ou l'ulcération gingivales, la glossite, la glossodynie, l'ulcération des lèvres, de la bouche ou de la langue et l'inflammation des muqueuses
- <sup>b</sup> Comprend la diarrhée, l'entérite, l'entérocolite, la colite, la défécation impérieuse et la stéatorrhée.
- <sup>c</sup> Comprend la pneumopathie, la pneumopathie interstitielle, la fibrose pulmonaire et la pneumopathie restrictive.

### **Tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire au stade avancé**

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à l'évérolimus (n = 205) et à un placebo (n = 97) lors d'une étude contrôlée à répartition aléatoire de phase III (RADIANT-4) sur le traitement des tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire au stade avancé. La durée médiane du traitement à l'insu a été de 40 semaines chez les patients recevant l'évérolimus et de 20 semaines chez les patients sous placebo.

La fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez  $\geq 10$  % des patients recevant un traitement par l'évérolimus (10 mg par jour) associé aux meilleurs soins de soutien et celle observée chez les patients recevant un placebo associé aux meilleurs soins de soutien sont comparées l'une avec l'autre dans le [Tableau 7](#). Dans chaque classe d'organe du système MedDRA, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

**Tableau 7 — Effets indésirables de fréquence  $\geq 10\%$  survenus plus souvent chez les patients du groupe sous évérolimus que chez les patients du groupe sous placebo lors de l'étude sur le traitement des tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire au stade avancé**

	Évérolimus N = 202			Placebo N = 98		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Ensemble des effets indésirables</b>	<b>99</b>	<b>57</b>	<b>12</b>	<b>89</b>	<b>21</b>	<b>7</b>
<b>Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique</b>						
Anémie	22	5	1	12	3	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Stomatite <sup>a</sup>	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
<b>Troubles généraux et problèmes au point d'administration</b>						
Œdème périphérique	39	3	0	6	1	0
Fatigue	37	4	1	36	1	0
Asthénie	23	2	1	8	0	0
Hyperthermie	23	1	1	8	0	0
<b>Infections et infestations</b>						
Infections <sup>b</sup>	58	8	3	29	1	1
<b>Examens</b>						
Diminution du poids	22	2	0	11	1	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>						
Diminution de l'appétit	22	1	0	17	1	0
Hyperglycémie	12	5	0	3	0	0
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>						
Arthralgie	12	1	0	8	0	0
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Dysgueusie	18	1	0	4	0	0
<b>Troubles psychiatriques</b>						
Insomnie	10	0	0	7	1	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>						
Toux	27	0	0	20	0	0
Dyspnée	20	3	0	11	1	1
Pneumopathie <sup>c</sup>	16	2	0	2	0	0

	Évérolimus N = 202			Placebo N = 98		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Épistaxis	13	1	0	3	0	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>						
Éruptions cutanées	30	1	0	9	0	0
Prurit	17	1	0	9	0	0
<b>Troubles vasculaires</b>						
Hypertension	12	4	0	8	3	0

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

- <sup>a</sup> 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.
- <sup>b</sup> Infection des voies urinaires, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires inférieures (pneumonie, bronchite), abcès, pyélonéphrite, choc septique et myocardite virale.
- <sup>c</sup> Comprend la pneumopathie 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) lors d'une étude à répartition aléatoire de phase III sur le traitement du néphrocarcinome métastatique. Au total, 165 patients ont été exposés à l'évérolimus à raison de 10 mg/jour pendant ≥ 4 mois. L'âge médian des patients était de 61 ans (valeurs limites : 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 a été de 141 jours (intervalle : 19 à 451) chez les patients traités par l'évérolimus et de 60 jours (intervalle : 21 à 295) chez les patients sous placebo.

Le [Tableau 8](#) présente une comparaison des effets indésirables de fréquence ≥ 10 % apparus en cours de traitement observés chez les patients sous évérolimus à raison de 10 mg/jour avec ceux observés chez les patients sous placebo.

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



**Tableau 8 — Effets indésirables (sans égard à la causalité) de fréquence ≥ 10 % survenus plus souvent chez les patients du groupe sous évérolimus que chez ceux du groupe placebo (néphrocarcinome métastatique)**

	Évérolimus 10 mg/jour N = 274			Placebo N = 137		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Ensemble des effets indésirables</b>	<b>97</b>	<b>52</b>	<b>13</b>	<b>93</b>	<b>23</b>	<b>5</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Stomatite <sup>a</sup>	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
<b>Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique</b>						
Anémie	38	9	< 1	15	4	< 1
<b>Infections et infestations<sup>b</sup></b>	<b>37</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Troubles généraux et problèmes au point d'administration</b>						
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
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médicamenteux</b>						
Toux	30	<1	0	16	0	0
Dyspnée	24	6	1	15	3	0
Épistaxis	18	0	0	0	0	0
Pneumopathie <sup>c</sup>	14	4	0	0	0	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>						
Éruptions cutanées	29	1	0	7	0	0
Prurit	14	< 1	0	7	0	0
Sécheresse de la peau	13	< 1	0	5	0	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>						
Anorexie	25	1	0	14	< 1	0
Hypercholestérolémie	20	3	0	2	0	0
Hypertriglycéridémie	15	1	0	2	0	0
Hyperglycémie	12	6	0	2	1	0
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Céphalées	19	< 1	< 1	9	< 1	0

	Évérolimus 10 mg/jour N = 274			Placebo N = 137		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Dysgueusie	10	0	0	2	0	0
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>						
Douleur dans les membres	10	1	0	7	0	0
<b>Durée médiane du traitement (jours)</b>	<b>141</b>			<b>60</b>		

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

- <sup>a</sup> Stomatite (y compris la stomatite aphteuse) et ulcération de la bouche et de la langue.
- <sup>b</sup> 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 sepsie (< 1 %).
- <sup>c</sup> Comprend la pneumopathie, la pneumopathie interstitielle, l'infiltration pulmonaire, l'hémorragie alvéolaire, 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), par comparaison avec l'exposition à un placebo (n = 39), dans le cadre d'une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu de phase III menée chez des groupes parallèles de patients atteints d'angiomyolipome rénal associé à la STB (n = 113) ou à la lymphangioliéiomyomatose (LAM) sporadique (n = 5). L'âge médian des patients était de 31 ans (valeurs limites : 18 à 61 ans); 89 % d'entre eux étaient de race blanche et 34 % étaient de sexe masculin. La durée médiane du traitement à l'insu a été de 48 semaines (intervalle : 2 à 115 semaines) chez les patients ayant reçu l'évérolimus et de 45 semaines (intervalle : 9 à 115 semaines) chez les patients sous placebo.

Le [Tableau 9](#) présente les effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 10 % des patients sous évérolimus à 10 mg/jour ou sous placebo, et dont la fréquence était plus élevée chez les premiers que chez les seconds.

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

**Tableau 9 — Effets indésirables (sans égard à la causalité) de fréquence  $\geq 10\%$  survenus plus souvent chez les patients du groupe sous évérolimus que chez ceux du groupe placebo (angiomyolipome rénal associé à la STB)**

	Évérolimus 10 mg/jour N = 79			Placebo N = 39		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Ensemble des effets indésirables</b>	<b>100</b>	<b>25</b>	<b>5</b>	<b>97</b>	<b>8</b>	<b>5</b>
<b>Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique</b>						
Anémie	11	0	0	3	0	0
Leucopénie	10	0	0	8	0	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Stomatite <sup>a</sup>	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
<b>Troubles généraux et problèmes au point d'administration</b>						
Œdème périphérique	13	1	0	8	0	0
<b>Infections et infestations</b>						
Infection des voies respiratoires supérieures	11	0	0	5	0	0
<b>Examens</b>						
Hausse de la lactate déshydrogénase sanguine	11	0	0	3	0	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>						
Hypercholestérolémie	23	1	0	3	0	0
Hypophosphatémie	11	0	0	3	0	0
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>						
Arthralgie	13	0	0	5	0	0
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Céphalées	22	0	0	21	3	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>						
Toux	20	0	0	13	0	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>						
Acné	22	0	0	5	0	0
Éruptions cutanées <sup>b</sup>	11	0	0	0	0	0
Eczéma	10	0	0	8	0	0

Les grades ont été attribués selon la version 3.0 des CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*).

- <sup>a</sup> Comprend la stomatite, la stomatite aphteuse, l'ulcération buccale, la douleur gingivale, la glossite et la glossodynie.
- <sup>b</sup> Comprend les éruptions cutanées, l'érythème, les éruptions érythémateuses, l'érythème palmaire et les éruptions maculeuses.

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

En plus des précédentes, les anomalies biochimiques clés suivantes ont été observées lors d'un suivi additionnel à long terme d'une durée d'exposition médiane de 47 mois : rhinopharyngite (44,6 %), infection des voies urinaires (31 %), protéinurie (18 %), bronchite (14,3 %), pyrexie (13 %), douleur oropharyngée (13 %), prurit (12 %), gastro-entérite (12 %), augmentation de la lactate-déshydrogénase sanguine (11 %), étourdissements (11 %) et myalgie (11 %), problèmes dentaires (abcès dentaire [7,1 %], infection dentaire [6,3 %], parodontite [5,4 %]) et métrorragie (5,4 %). Une augmentation des taux sanguins d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) a été signalée chez 2 patients de sexe masculin (5,1 %; 2 hommes sur 39). L'un des deux a également présenté une diminution de la testostérone sanguine (2,6 %; 1 patient sur 39).

### **ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville**

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à l'évérolimus (n = 78), par comparaison avec l'exposition à un placebo (n = 39), dans le cadre d'une étude à double insu et à répartition aléatoire (2:1) de phase III 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 (valeurs limites : 0,8 à 26,6 ans); 93 % d'entre eux étaient de race blanche et 57 % étaient de sexe masculin. La durée médiane du traitement à l'insu a été de 52 semaines (intervalle : 24 à 89 semaines) chez les patients ayant reçu l'évérolimus et de 47 semaines (intervalle : 14 à 88 semaines) chez les patients sous placebo.

Le [Tableau 10](#) présente les effets indésirables sans égard à la causalité survenus en cours de traitement chez  $\geq 10$  % des patients sous évérolimus ou sous placebo, et dont la fréquence était plus élevée chez les premiers que chez les seconds.

Dans ce tableau, les effets indésirables apparus au cours du traitement sont présentés par système, appareil ou organe touchés, d'après la classification du MedDRA. 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) de fréquence ≥ 10 % survenus plus souvent chez les patients sous évérolimus que chez ceux du groupe placebo (ASCG associé à la STB – Essai de phase III)**

	Évérolimus N = 78			Placebo N = 39		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Ensemble des effets indésirables</b>	<b>97</b>	<b>36</b>	<b>3</b>	<b>92</b>	<b>23</b>	<b>3</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Stomatite <sup>a</sup>	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
<b>Infections et infestations</b>						
Infection des voies respiratoires <sup>b</sup>	31	1	1	23	0	0
Gastro-entérite <sup>c</sup>	10	4	1	3	0	0
Pharyngite streptococcique	10	0	0	3	0	0
Infection de l'oreille <sup>f</sup>	18	3	0	15	3	0
<b>Troubles généraux et problèmes au point d'administration</b>						
Pyrexie	23	6	0	18	3	0
Fatigue	14	0	0	3	0	0
<b>Troubles psychiatriques et comportementaux</b>						
Anxiété, agressivité ou autre trouble du comportement <sup>d</sup>	21	5	0	3	0	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>						
Éruptions cutanées <sup>e</sup>	21	0	0	8	0	0
Acné	10	0	0	5	0	0

Les grades ont été attribués selon la version 3.0 des CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*).

- <sup>a</sup> Comprend l'ulcération buccale, la stomatite et l'ulcération des lèvres.
- <sup>b</sup> Comprend l'infection des voies aériennes, l'infection des voies respiratoires supérieures et l'infection virale des voies respiratoires.
- <sup>c</sup> Comprend la gastro-entérite, la gastro-entérite virale et l'infection gastro-intestinale.
- <sup>d</sup> Comprend l'agitation, l'anxiété, la crise de panique, l'agressivité, les anomalies du comportement et le trouble obsessionnel-compulsif.
- <sup>e</sup> 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.
- <sup>f</sup> Comprend l'otite moyenne, l'infection de l'oreille, l'infection bactérienne de l'oreille et l'otite moyenne aiguë.

Une aménorrhée (secondaire) a été observée chez 17 % des femmes (3 femmes sur 18) de 10 à 55 ans traitées par l'évérolimus (la patiente la plus âgée de cette plage cible avait 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 irrégularités menstruelles non précisées (6 %).

Les manifestations additionnelles suivantes sont d'autres effets indésirables notables et anomalies clés des paramètres de laboratoire qui ont été observés lors d'un suivi à long terme subséquent d'une durée médiane de 47 mois : 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 %), diminution du fibrinogène (8 %), douleur oropharyngée (6 %), cellulite (6 %), douleur abdominale (5 %), diminution du poids (5 %), irritabilité (5 %), hausse de la créatinine (5 %) et azoospermie (1 %).

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques**

#### **Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif**

Autres effets indésirables de fréquence < 10 % survenus plus souvent avec l'évérolimus qu'avec le placebo et considérés comme cliniquement pertinents :

Troubles cardiaques : Tachycardie (3 %)

Troubles auriculaires et labyrinthiques : Surdité (0,8 %)

Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale (5 %), dysphagie (2 %), gingivite (2 %)

Troubles métaboliques et nutritionnels : Diabète (1 %), déshydratation (3 %)

Troubles du système nerveux : Agueusie (1 %)

Troubles rénaux et urinaires : Insuffisance rénale (1 %), insuffisance rénale aiguë (0,8 %), dysfonctionnement rénal (1 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :  panchement pleural (4 %), embolie pulmonaire (2 %), hémoptysie (1 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Troubles unguéaux (8 %), érythème (4 %), acné (3 %), syndrome main-pied (signalé sous le terme de syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire) (0,6 %), œdème de Quincke (0,2 %)

Troubles vasculaires : 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 du pancréas au stade avancé**

Autres effets indésirables de fréquence < 10 % survenus plus souvent avec l'évérolimus qu'avec le placebo et considérés comme cliniquement pertinents :

Troubles cardiaques : Angine de poitrine (2 %), insuffisance cardiaque (1 %)

Troubles gastro-intestinaux : Dysphagie (3 %), douleur buccale (3 %), occlusion du grêle (0,5 %)

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Frissons (6 %), douleur thoracique (3 %), œdème généralisé (2 %)

Troubles hématologiques : Érythroblastopénie chronique acquise (0,5 %)

Troubles métaboliques et nutritionnels : Déshydratation (6 %)

Troubles psychiatriques : Dépression (6 %)

Troubles rénaux et urinaires : Protéinurie (4 %), insuffisance rénale (2 %)

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : Irrégularité menstruelle (3 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Épanchement pleural (7 %), embolie pulmonaire (2 %), œdème pulmonaire (1 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Acné (6 %), érythème (5 %), syndrome main-pied (signalé sous le terme de syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire) (3 %), œdème de Quincke (0,5 %)

### **Tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire au stade avancé**

Autres effets indésirables d'importance clinique, de fréquence < 10 %, survenus plus souvent avec l'évérolimus qu'avec le placebo :

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Thrombocytopénie (4 %), neutropénie (3 %)

Troubles cardiaques : Insuffisance cardiaque (3 %), insuffisance cardiaque congestive (1 %), insuffisance cardiaque chronique (1 %), dysfonction ventriculaire gauche (1 %)

Troubles oculaires : Œdème palpébral (4 %)

Troubles gastro-intestinaux : Occlusion du grêle (3 %), occlusion intestinale (2 %), dysphagie (3 %)

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Trouble de la cicatrisation (1 %)

Examens de laboratoire : Hausse de l'alanine aminotransférase (5 %), hausse du cholestérol sanguin (5 %), hausse de la gamma-glutamyltransférase (5 %), hausse de l'aspartate aminotransférase (4 %), hausse de la créatinine sanguine (4 %)

Troubles métaboliques et nutritionnels : Hypokaliémie (10 %), hypercholestérolémie (6 %), hypertriglycéridémie (5 %), hypophosphatémie (5 %), diabète (4 %), diabète de type 2 (1 %), hypocalcémie (4 %)

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Douleur dans les extrémités (9 %), myalgie (6 %)

Troubles du système nerveux : Léthargie (4 %), paresthésie (2 %)

Troubles rénaux et urinaires : Protéinurie (8 %), insuffisance rénale (1 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Épanchement pleural (5 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Dermatitis acnéiforme (9 %), sécheresse de la peau (9 %), trouble unguéal (6 %), érythème (6 %), acné (5 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (4 %)

Troubles vasculaires : Thrombose veineuse profonde (1 %), phlébite (1 %)

### **Néphrocarcinome métastatique**

Autres effets indésirables de fréquence < 10 % survenus plus souvent avec l'évérolimus qu'avec le placebo et considérés comme cliniquement pertinents :

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Lymphopénie (8 %), thrombocytopénie (7 %), leucopénie (3 %)

Troubles cardiaques : Tachycardie (3 %), insuffisance cardiaque congestive (1 %)

Troubles oculaires : Œdème palpébral (4 %), conjonctivite (2 %), hémorragie rétinienne (< 1 %)

Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale (9 %), xérostomie (8 %), hémorroïdes (5 %), dyspepsie (4 %), dysphagie (4 %), hémorragie anale (< 1 %), hématochézie (< 1 %), méléna (< 1 %), hémorragie rectale (< 1 %)

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Gain pondéral (9 %), douleur thoracique (5 %), frissons (4 %), trouble de la cicatrisation des plaies (< 1 %)

Examens de laboratoire : Hausse de la créatinine sanguine (9 %)

Troubles métaboliques et nutritionnels : Déshydratation (5 %), hypophosphatémie (5 %), hausse de l'alanine aminotransférase (3 %), hausse de l'aspartate aminotransférase (3 %), hypocalcémie (3 %), exacerbation d'un diabète préexistant (2 %), diabète d'apparition nouvelle (< 1 %)

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Douleur maxillaire (3 %)

Troubles du système nerveux : Étourdissements (7 %), paresthésie (5 %), agueusie (1 %)

Troubles psychiatriques : Insomnie (9 %)

Troubles rénaux et urinaires : Insuffisance rénale (3 %), insuffisance rénale aiguë (1 %), hausse de la fréquence des mictions diurnes (2 %) hématurie (2 %)

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : Hémorragie vaginale (< 1 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Épanchement pleural (7 %), douleur pharyngolaryngée (4 %), rhinorrhée (3 %), hémorragie alvéolaire (< 1 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Syndrome main-pied (signalé sous le terme d'érythrodysesthésie palmoplantaire) (5 %), trouble unguéal (5 %), érythème (4 %), onychoclasie (4 %), lésion cutanée (4 %), dermatite acnéiforme (3 %), acné (< 1 %), œdème de Quincke (0,7 %)

Troubles vasculaires : Hypertension (4 %), hémorragie (3 %)§, thrombose veineuse profonde (< 1 %)

§Excluant l'épistaxis

### **Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville**

Autres effets indésirables de fréquence < 10 % survenus plus souvent avec l'évérolimus qu'avec le placebo et considérés comme cliniquement pertinents :

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Thrombocytopénie (8 %)



Troubles gastro-intestinaux : Flatulence (6 %), douleur buccale (1 %)

Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité (3 %)

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

Examens de laboratoire : Baisse de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (9 %), hausse de la phosphatase alcaline sanguine (9 %), hausse de la gamma-glutamyltransférase (6 %), diminution de la phosphatémie (5 %)

Troubles métaboliques et nutritionnels : Hyperlipidémie (8 %), diminution de l'appétit (6 %), carence martiale (6 %)

Troubles du système nerveux : Migraine (5 %), dysgueusie (4 %), agueusie (1 %)

Troubles psychiatriques : Dépression (5 %), insomnie (4 %), agressivité (1 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Épistaxis (9 %), pneumonite (1 %)

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : Hausse du taux sanguin d'hormone lutéinisante (4 %), hausse du taux sanguin de l'hormone folliculo-stimulante (3 %), kyste ovarien (3 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Sécheresse de la peau (9 %), dermatite acnéiforme (8 %), œdème de Quincke (1 %)

Troubles vasculaires : Crise hypertensive (1 %)

### **ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville**

Autres effets indésirables de fréquence < 10 % survenus avec l'évérolimus et considérés comme cliniquement pertinents :

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Neutropénie (6 %), anémie (5 %)

Troubles gastro-intestinaux : Nausées (8 %), douleur buccale (5 %)

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Irritabilité (5 %)

Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité (5 %)

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

Examens de laboratoire : Hausse du taux sanguin d'hormone lutéinisante (1 %)

Troubles métaboliques et nutritionnels : Diminution de l'appétit (9 %), hypercholestérolémie (6 %)

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Douleur dans les extrémités (8 %)

Troubles psychiatriques : Agressivité (8 %), insomnie (6 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Pneumonie (6 %), épistaxis (5 %), pneumonite (1 %)

### **8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

#### **Résultats de l'essai clinique**

## Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif

Le [Tableau 11](#) présente les anomalies des épreuves de laboratoire ayant une portée significative sur le plan clinique.

**Tableau 11 — Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire de fréquence  $\geq 10\%$ , signalées plus souvent dans le groupe sous évérolimus que dans le groupe sous placebo, et considérées comme cliniquement significatives (cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif)**

Paramètre de laboratoire	Évérolimus + exemestane N = 482			Placebo + exemestane N = 238		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Anomalie hématologique<sup>a</sup></b>						
Diminution de l'hémoglobémie	68	6	0,6	40	0,8	0,4
Diminution de la numération leucocytaire	58	1	0	28	0	0,8
Diminution de la numération plaquettaire	54	3	0,2	5	0	0,4
Diminution de la numération lymphocytaire	54	11	0,6	37	5	0,8
Diminution du nombre de neutrophiles	31	2	0	11	0,8	0,8
<b>Anomalie biochimique</b>						
Hausse 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 de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	69	4	0,2	45	3	0,4
Hausse de la gamma-glutamyl-transférase	59	10	3	54	13	3
Hausse de l'alanine aminotransférase (ALAT)	51	4	0,2	29	5	0
Hausse des triglycérides	50	0,8	0	26	0	0
Diminution du taux d'albumine	33	0,8	0	16	0,8	0
Diminution du taux de potassium	29	4	0,2	7	1	0
Hausse de la créatinine	24	2	0,2	13	0	0

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

<sup>a</sup> Pendant des effets indésirables correspondants signalés que sont l'anémie, la leucopénie, la lymphopénie, la neutropénie et la thrombocytopénie (collectivement désignés par le terme « pancytopenie »), lesquels se sont manifestés à une fréquence moins élevée.

## Tumeurs neuroendocrines pancréatique au stade avancé

Le [Tableau 12](#) présente les anomalies des épreuves de laboratoire ayant une portée significative sur le plan clinique.

**Tableau 12 — Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire de fréquence  $\geq 10\%$ , signalées plus souvent dans le groupe sous évérolimus que dans le groupe sous placebo, et considérées comme cliniquement significatives (TNEP)**

Paramètre de laboratoire	Évérolimus N = 204		Placebo N = 203	
	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4
	%	%	%	%
<b>Anomalie hématologique</b>				
Diminution de l'hémoglobine	86	15	63	1
Diminution de la numération lymphocytaire	45	16	22	4
Diminution de la numération plaquettaire	45	3	11	0
Diminution de la numération leucocytaire	43	2	13	0
Diminution du nombre de neutrophiles	30	4	17	2
<b>Anomalie biochimique</b>				
Hausse des phosphatases alcalines	74	8	66	8
Hausse de la glycémie (à jeun)	75	17	53	6
Hausse du taux de cholestérol	66	0,5	22	0
Hausse des taux de bicarbonate	56	0	40	0
Hausse de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	56	4	41	4
Hausse de l'alanine aminotransférase (ALAT)	48	2	35	2
Diminution des phosphates	40	10	14	3
Hausse des triglycérides	39	0	10	0
Diminution du taux de calcium	37	0,5	12	0
Diminution du taux de potassium	23	4	5	0
Hausse de la créatinine	19	2	14	0
Diminution du taux de sodium	16	1	16	1
Diminution des taux d'albumine	13	1	8	0
Hausse de la bilirubine	10	1	14	2
Hausse du taux de potassium	7	0	10	0,5

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

### Tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire au stade avancé

Le [Tableau 13](#) présente les anomalies des épreuves de laboratoire ayant une portée significative sur le plan clinique.

**Tableau 13 — Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire de fréquence  $\geq 10\%$ , signalées plus souvent dans le groupe sous évérolimus que dans le groupe sous placebo, et considérées comme cliniquement significatives (TNE) d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire**

	Évérolimus N = 202			Placebo N = 98		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Anomalie hématologique</b>						
Diminution de l'hémoglobininémie	81	5	0	41	2	0
Diminution de la numération lymphocytaire	66	15	2	32	2	0
Diminution de la numération leucocytaire	49	2	0	17	0	0
Diminution de la numération plaquettaire	33	2	1	11	0	0
Diminution du nombre de neutrophiles	32	2	0	15	3	0
<b>Anomalie biochimique</b>						
Hausse de la créatinine	82	2	1	82	1	1
Hausse du cholestérol	71	0	0	37	0	0
Hausse de l'aspartate-aminotransférase (AST)	57	1	1	34	2	0
Hausse de la glycémie (à jeun)	55	6	0	36	1	0
Hausse de l'alanine-aminotransférase (ALT)	46	5	1	39	1	0
Diminution des phosphates	43	4	0	15	2	0
Hausse des triglycérides	30	3	1	8	1	0
Diminution du taux de potassium	27	4	2	12	3	0
Diminution des taux d'albumine	18	0	0	8	0	0

## Néphrocarcinome métastatique

Le [Tableau 14](#) présente les anomalies des épreuves de laboratoire ayant une portée significative sur le plan clinique.

**Tableau 14 — Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire signalées plus souvent dans le groupe sous évérolimus que dans le groupe sous placebo (néphrocarcinome métastatique)**

Paramètre 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
	%	%	%	%	%	%
<b>Anomalie hématologique<sup>a</sup></b>						
Diminution de l'hémoglobémie	92	12	1	79	5	< 1
Diminution de la numération lymphocytaire	51	16	2	28	5	0
Diminution de la numération plaquettaire	23	1	0	2	0	< 1
Diminution du nombre de neutrophiles	14	0	< 1	4	0	0
<b>Anomalie biochimique</b>						
Hausse du taux de cholestérol	77	4	0	35	0	0
Hausse des triglycérides	73	< 1	0	34	0	0
Hausse de la glycémie	57	15	< 1	25	1	0
Hausse de la créatininémie	50	1	0	34	0	0
Diminution des phosphates	37	6	0	8	0	0
Hausse de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	25	< 1	< 1	7	0	0
Hausse de l'alanine aminotransférase (ALAT)	21	1	0	4	0	0
Hausse de la bilirubine	3	< 1	< 1	2	0	0

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

<sup>a</sup> Comprend des cas d'anémie, de leucopénie, de lymphopénie, de neutropénie, de pancytopenie et de thrombocytopénie.

## Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Le [Tableau 15](#) présente les anomalies des épreuves de laboratoire ayant une portée significative sur le plan clinique.

**Tableau 15 — Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire signalées plus souvent dans le groupe sous évérolimus que dans le groupe sous placebo (angiomyolipome associé à la STB)**

Paramètres 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
<b>Anomalie hématologique</b>						
Diminution de l'hémoglobinémie	61	0	0	49	0	0
Diminution de la numération leucocytaire	37	0	0	21	0	0
Diminution de la numération lymphocytaire	20	1	0	8	0	0
Diminution de la numération plaquettaire	19	0	0	3	0	0
<b>Anomalie biochimique</b>						
Hausse du taux de cholestérol	85	1	0	46	0	0
Hausse des triglycérides	52	0	0	10	0	0
Diminution des phosphates	49	5	0	15	0	0
Hausse des phosphatases alcalines	32	1	0	10	0	0
Hausse de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	23	1	0	8	0	0
Hausse de l'alanine aminotransférase (ALAT)	20	1	0	15	0	0
Hausse de la glycémie (à jeun)	14	0	0	8	0	0

Les grades ont été attribués selon la version 3.0 des CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*).

En plus des précédentes, les anomalies biochimiques clés suivantes ont été observées lors d'un suivi additionnel à long terme d'une durée d'exposition médiane de 47 mois : augmentation du temps de céphaline (63 %), hausse du temps de Quick (40 %), diminution du fibronogène (38 %).

## ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Les anomalies des résultats clés des épreuves de laboratoire signalées plus fréquemment dans le groupe sous évérolimus que dans le groupe sous placebo sont présentées dans le [Tableau 16](#).

**Tableau 16 — Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire signalées plus fréquemment dans le groupe sous évérolimus que dans le groupe sous placebo (ASCG associé à la STB – Essai de phase III)**

	Évérolimus N = 78			Placebo N = 39		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Anomalie hématologique</b>						
Hausse du temps de céphaline	72	3	0	44	5	0
Diminution du nombre de neutrophiles	46	9	0	41	3	0
Diminution de l'hémoglobine	41	0	0	21	0	0
<b>Anomalie biochimique</b>						
Hypercholestérolémie	81	0	0	39	0	0
Hausse de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	33	0	0	0	0	0
Hypertriglycéridémie	27	0	0	15	0	0
Hausse de l'alanine aminotransférase (ALAT)	18	0	0	3	0	0
Hypophosphatémie	9	1	0	3	0	0

Les grades ont été attribués selon la version 3.0 des CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*).

### 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

On présente ci-dessous d'autres effets indésirables, dont certains ont été signalés spontanément. Toutefois, comme les effets déclarés spontanément sont signalés sur une base volontaire par une population de taille imprécise, il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence avec fiabilité ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition à l'évérolimus.

**Tableau 17 — Effets indésirables signalés après la commercialisation**

<i>Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique</i>	Neutropénie fébrile
<i>Troubles du système immunitaire</i>	Réactivation de l'hépatite B, parfois mortelle (une réactivation d'infections est un effet auquel il faut s'attendre en période d'immunosuppression) Œdème de Quincke, associé ou non à l'emploi

	concomitant d'inhibiteurs de l'ECA
<i>Infections et infestations</i>	Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPJ)
<i>Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles</i>	Syndrome de rappel radiologique
<i>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</i>	Rhabdomyolyse
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	Insuffisance rénale, parfois mortelle (On recommande de surveiller la fonction rénale) Protéinurie
<i>Troubles reproducteurs et mammaires</i>	Aménorrhée secondaire
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	Embolie pulmonaire
<i>Fonction vasculaire</i>	Lymphœdème

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

En plus d'être un substrat du CYP3A4, l'évérolimus est également un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (pompe d'afflux). Par conséquent, l'absorption et l'élimination subséquente de l'évérolimus peuvent être modifiées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4 et/ou la glycoprotéine P.

*In vitro*, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

**Tableau 18 — Interactions médicamenteuses potentielles ou établies**

Nom propre/ Classe de médicament	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 /de la Pgp (y compris, entre autres, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole,	EC	Augmentation de l'exposition à l'évérolimus. L'administration concomitante d'évérolimus et de kétoconazole à des	Éviter l'administration concomitante.



l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la néfazodone, la clarithromycine et la télichromycine)		sujets en bonne santé a entraîné une hausse de la C <sub>max</sub> et de l'ASC de respectivement 3,9 et 15,0 fois.	
Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (y compris, entre autres, l'érythromycine, le vérapamil, la cyclosporine, le fluconazole, le diltiazem, l'amprenavir, le fosamprenavir ou l'aprépitant) et inhibiteurs modérés de la PgP	EC	<p>Une hausse de l'exposition à l'évérolimus a été observée chez des sujets en bonne santé ayant reçu le médicament concomitance avec les agents suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• érythromycine; hausse de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de respectivement 2, et 4,4 fois.</li> <li>• vérapamil; hausse de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de respectivement 2,3 et 3,5 fois</li> <li>• Cyclosporine (substrat du CYP3A et inhibiteur de la PgP); hausse de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de respectivement 1,8 et 2,7 fois</li> </ul>	Prudence requise. Réduction de la dose d'évérolimus requise en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 et/ou de la PgP ( <i>voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> ).
Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la PgP (y compris, entre autres, la rifampine, la rifabutine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, l'éfavirenz, la	EC	Chez des sujets en bonne santé, l'administration d'un prétraitement par la rifampine à raison de doses multiples totalisant 600 mg par jour pendant 8 jours suivi d'une dose	L'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la PgP doit être évitée. S'il faut administrer TEVA-EVEROLIMUS en concomitance avec un tel inducteur, il

névirapine).		unique d'évérolimus a fait augmenter la clairance de la dose orale d'évérolimus par un facteur d'environ 3 et a fait diminuer la C <sub>max</sub> et l'ASC de respectivement 58 % et 63 %.	pourrait être nécessaire d'ajuster la dose d'évérolimus ( <i>voir</i> <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> et <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase : atorvastatine (substrat du CYP3A4), simvastatine (substrat du CYP3A4) et pravastatine (non-substrat du CYP3A4)	EC	Absence d'interaction pharmacocinétique d'importance clinique.	L'emploi d'une statine pouvant accroître le risque de rhabdomyolyse, la prudence est de mise en cas d'administration concomitante d'une statine pour le traitement de l'hyperlipidémie ( <i>voir</i> <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur</a> ).
Substrats du CYP3A4 (midazolam)	EC	L'administration concomitante d'une dose orale de midazolam et d'évérolimus a entraîné une augmentation de 25 % de la C <sub>max</sub> du midazolam et de 30 % de son ASC <sub>0-∞</sub> , mais le rapport des ASC <sub>0-∞</sub> métabolite/molécule mère (1-hydroxymidazolam/midazolam) et la demi-vie terminale du midazolam n'en ont pas été affectés.	L'interaction entre l'évérolimus et les substrats du CYP3A4 administrés autrement que par la voie orale n'a pas été étudiée ( <i>voir</i> <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
Octréotide dépôt		L'administration concomitante	

		d'évérolimus et d'octréotide dépôt a entraîné une augmentation de la C <sub>min</sub> de l'octréotide selon un rapport géométrique moyen (évérolimus/placebo) de 1,47 (IC <sub>90</sub> % : 1,32 – 1,64).	
Exémestane		L'administration concomitante d'évérolimus et d'exémestane (médicament métabolisé en partie par le CYP3A4) a entraîné une augmentation de la C <sub>min</sub> et de la C <sub>2h</sub> de l'exémestane de respectivement 45 % et 71 %. Toutefois, en ce qui concerne les taux d'œstradiol correspondants à l'état d'équilibre (4 semaines), aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement.	Aucune augmentation des effets indésirables liés à l'exémestane n'a été observée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif ayant reçu cette association.

### Effet de l'évérolimus sur les antiépileptiques

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

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

zonisamide ou d'autres antiépileptiques, dont l'acide valproïque, le topiramate, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone.

### **Effets de l'administration concomitante 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 de Quincke (p. ex. enflure des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans difficulté respiratoire). La nature de cette interaction pharmacodynamique n'a pas été établie ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interactions médicament-médicament](#)).

### **Immunisation**

Les immunosuppresseurs peuvent modifier la réponse de l'organisme à la vaccination. Par conséquent, un vaccin administré durant le traitement par TEVA-EVEROLIMUS peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants, par exemple les vaccins antimorbilleux, antiourlien, antirubéoleux, antipoliomyélitique oral, antiamaril, antivaricelleux, antityphoïdique TY21A, le BCG et le vaccin antigrippal intranasal, doit être évitée au cours du traitement par TEVA-EVEROLIMUS ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans le cas des enfants atteints d'ASCG associé à la STB qui n'ont pas besoin de traitement immédiat, on doit d'abord administrer tous les vaccins à virus vivant recommandés chez l'enfant. Un calendrier de vaccination accélérée pourrait être approprié.

### **9.5 Interactions médicament-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 P<sub>450</sub> et de la glycoprotéine P peut augmenter l'exposition à l'évérolimus et doit être évitée durant le traitement.

### **9.6 Interactions médicament-plantes médicinales**

L'utilisation du millepertuis (*Hypericum perforatum*) doit être évitée, car cet inducteur du CYP3A4 peut entraîner une augmentation du métabolisme de l'évérolimus et, partant, une diminution des taux sanguins de cet agent.

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre TEVA-EVEROLIMUS et les épreuves de laboratoire.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

## 10.1 Mode d'action

L'évérolimus est un inhibiteur qui cible la kinase mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) ou plus précisément le mTORC1 (complexe 1 de la cible de la rapamycine chez les mammifères). La protéine 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 de mTORC1 est complexe, car elle est modulée par des mitogènes, des facteurs de croissance et la quantité d'énergie et de nutriments disponibles. Régulateur essentiel de la synthèse protéique globale, mTORC1 est situé en aval dans la voie PI3K-Akt, voie qui est dérégulée dans la majorité des cancers touchant l'être humain. Cadrant avec le rôle central que joue mTORC1 dans la régulation des processus cellulaires, l'inhibition de ce complexe par l'évérolimus réduit la prolifération cellulaire, la glycolyse et l'angiogenèse dans les tumeurs solides *in vivo*, par action antitumorale directe sur les cellules d'une part, et par inhibition du compartiment stromal de la tumeur d'autre part.

L'activation de la voie mTOR est un changement adaptatif clé déterminant la résistance endocrinienne dans le cancer du sein. Diverses voies de transduction des signaux sont activées pour que la cellule échappe à l'effet du traitement endocrinien. L'une d'entre elles – la voie PI3K/Akt/mTOR – est constitutivement activée dans les cellules cancéreuses du sein résistantes aux inhibiteurs de l'aromatase et privées depuis longtemps d'œstrogènes. Dans les modèles *in vitro* de cellules cancéreuses du sein, il est possible de contrecarrer la résistance aux inhibiteurs de l'aromatase due à l'action d'Akt en administrant ces derniers avec de l'évérolimus.

Chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), un trouble génétique, l'inactivation des gènes TSC1 ou TSC2 par mutation conduit à la formation d'hamartomes dans de multiples organes ainsi qu'à des crises épileptiques. Dans les modèles animaux de la STB, l'évérolimus semble avoir des effets inhibiteurs sur la phosphorylation des substrats de la mTOR ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## 10.2 Pharmacodynamie

### Pharmacodynamie/relation exposition-réponse

**Relation 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 Cmin 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 Cmin.

**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<sup>0,33</sup>] 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 19 — Résumé des statistiques des principaux paramètres pharmacocinétiques de l'évérolimus mesurés dans l'essai pivot de phase III**

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>t<sub>max</sub></b> <b>(h)</b>	<b>C<sub>min</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>AUC<sub>0-τ</sub></b> <b>(ng•h/mL)</b>	<b>CL/F</b> <b>(L/h)</b>	<b>CL/F</b> <b>(L/h/m<sup>2</sup>)</b>
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 :** Chez des porteurs de tumeurs solides au stade avancé, les concentrations maximales d'évérolimus sont atteintes 1 à 2 heures après l'administration d'une dose orale de 5 à 70 mg à jeun ou après une collation légère sans matières grasses. La C<sub>max</sub> est proportionnelle à la dose lorsque le médicament est administré à raison de 5 à 10 mg par jour, mais dans le cas de doses uniques de 20 mg ou plus, l'augmentation de la C<sub>max</sub> n'est pas tout à fait proportionnelle à la dose; l'ASC est cependant proportionnelle à la dose entre 5 et 70 mg. L'état d'équilibre a été atteint en 2 semaines avec le schéma posologique quotidien. Une corrélation significative a été observée entre l'ASC<sub>0-τ</sub> et la concentration minimale précédant l'administration de la dose à l'état d'équilibre sous schéma quotidien.

**Effet des aliments :** Chez les sujets en bonne santé, l'exposition générale (mesurée d'après l'ASC) et la C<sub>max</sub> sanguine produites par l'administration d'une dose d'évérolimus de 10 mg ont accusé une réduction de respectivement 22 % et 54 % lorsque le médicament a été administré avec un repas à teneur élevée en matières grasses, et de respectivement 32 % et 42 % lorsque la teneur lipidique du repas était légère. Les aliments n'ont cependant pas eu d'effet apparent sur le profil 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 cancéreux recevant une dose d'évérolimus de 10 mg/jour. L'évérolimus se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 74 % chez les sujets en bonne santé comme chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Une pénétration dose-dépendante de l'évérolimus a été observée à travers la barrière hémato-encéphalique du rat par suite de l'administration intraveineuse du médicament, mais comme celle-ci était non linéaire, il semble qu'il y ait saturation de la pompe d'afflux au niveau de la BHE. 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 du CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Chez l'être humain, c'est le principal composé en circulation observé dans le sang après l'administration orale. Du reste, 6 métabolites importants de l'évérolimus ont été décelés dans le sang humain, soit 3 métabolites monohydroxylés, 2 composés acycliques formés par hydrolyse et 1 produit de conjugaison à la phosphatidylcholine. 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 molécule mère qui exerce la plus grande partie de l'activité pharmacologique globale.

**Élimination :** Aucune étude spécifique n'a été menée sur l'élimination de l'évérolimus chez les patients cancéreux, mais il existe des données dans le cas des patients greffés. Après l'administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarké en association avec de la cyclosporine, 80 % de la radioactivité a été retrouvée 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 de l'évérolimus, la moyenne géométrique de la  $C_{min}$  normalisée en fonction de la dose en  $mg/m^2$  accuse, chez les moins de 10 ans et chez les enfants de 10 à 18 ans, une diminution de respectivement 54 % et 40 % par rapport à celle que l'on observe chez les adultes (> 18 ans), ce qui laisse penser que la clairance de l'évérolimus est plus élevée chez les enfants que chez les adultes après normalisation en fonction de la surface corporelle. La posologie chez l'enfant doit être établie en fonction de la surveillance thérapeutique du médicament ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, ASCG et/ou crises épileptiques associés à la sclérose tubéreuse de Bourneville, Surveillance des concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients atteints d'ASCG associé à la STB](#)).
- **Personnes âgées :** Aucun effet significatif de l'âge sur la clairance orale (CL/F : 4,8 à 54,5 litres/heure) de l'évérolimus n'a été observé dans une analyse pharmacocinétique de population effectuée chez des cancéreux de 27 à 85 ans.
- **Sexe :** Selon des analyses de 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 de l'évérolimus (CL/F) est similaire chez les cancéreux japonais et caucasiens dont la fonction hépatique est comparable. Par contre, chez les patients de race noire ayant subi une greffe, une analyse pharmacocinétique de population indique que la clairance orale (CL/F) est en moyenne de 20 % supérieure.
- **Insuffisance hépatique** : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'évérolimus a été évalué dans deux études indépendantes sur l'administration d'une dose orale unique chez des volontaires adultes. La première a comparé la pharmacocinétique de l'évérolimus observée chez 8 volontaires atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et avec celle observée chez 8 volontaires jouissant d'une fonction hépatique normale. Par rapport à la valeur observée chez les volontaires sains, 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 jouissant d'une fonction hépatique normale. Par rapport aux valeurs obtenues chez les volontaires sains, l'exposition ( $ASC_{0-\infty}$ ) a accusé une augmentation de respectivement 1,6, 3,3 et de 3,6 fois chez les volontaires atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave. Des simulations de la pharmacocinétique de doses multiples appuient les recommandations posologiques selon la classe de Child-Pugh en cas d'insuffisance hépatique. Un ajustement posologique est recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Les recommandations posologiques reposent sur les résultats combinés des deux études (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Tableau 1](#)*).
- **Insuffisance rénale** : Aucun effet significatif de la clairance de la créatinine (25 à 178 mL/min) sur la clairance orale (CL/F) de l'évérolimus n'a été observé dans une analyse pharmacocinétique de population effectuée chez 170 patients atteints de cancer à un stade avancé. L'apparition d'une insuffisance rénale consécutive à 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 ayant subi une transplantation.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

Ranger ce médicament dans un lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.



## **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

On ignore l'étendue de l'absorption consécutive à l'exposition topique à l'évérolimus.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Évérolimus

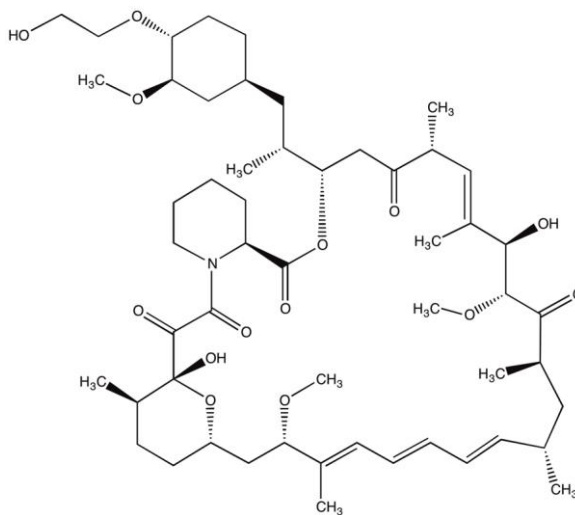
Dénomination systématique :

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroxy-12-{{(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyéthoxy)-3-méthoxycyclohexyl]-1-méthyléthyl}-19,30-diméthoxy-15,17,21,23,29,35-hexaméthyl-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]-hexatriaconta-16,24,26,28-tetraén-2,3,10,14,20-pentone

Formule moléculaire : C<sub>53</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>14</sub>

Masse moléculaire : 958,2 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre blanche à blanc cassé.

Solubilité :

L'évérolimus est entièrement soluble dans le chloroforme, l'acétone et le méthanol, moins dans le DMSO et l'éthanol et très peu dans l'eau.

pKa : pKa calculé : 13,43 (pKa impossible à déterminer en solution aqueuse).

Coefficient de partage : 7,4

Point de fusion : 85 °C - 105 °C

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif

##### Étude Y2301 (BOLERO-2)

**Tableau 20 — Résumé des données démographiques dans les essais 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 (min.-max.)	Sexe
Y2301 (BOLERO-2)	Étude internationale multicentrique de phase III, à double insu et à répartition aléatoire, visant à comparer les effets d'un traitement par l'évérolimus et l'exémestane avec ceux d'un traitement associant un placebo et l'exémestane chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs œstrogéniques positifs et gène HER2-neu/non amplifié au stade avancé, présentant une	Comprimés d'évérolimus de 10 mg, administrés par voie orale.  La durée médiane du traitement à l'insu a été de 24 semaines chez les patientes sous évérolimus + exémestane et de 13,4 semaines chez celles sous placebo + exémestane.	n = 724  Évérolimus plus exémestane (n = 485) et Placebo plus exémestane (n = 239)  <b>Race (n [%]) :</b> Caucasiennes – 547 (75,6 %) Asiatiques – 143 (19,8 %) Noires – 16 (2,2 %) Autres – 18 (2,5 %)	<b>Âge médian :</b> 61 (28 – 93) ans  <b>Groupe d'âge (années) (n [%]):</b> < 65 ans : 449 (62 %) ≥ 65 ans – < 75 ans : 181 (25 %) ≥ 75 ans : 94 (13 %)	Femmes (100 %)

	<p>récidive ou une progression de la maladie après un traitement antérieur par le létrozole ou l'anastrozole.</p>				
--	---	--	--	--	--

Les critères ci-dessous ont servi à définir une maladie rebelle aux inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase (INSA) :

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

Hormis l'utilisation antérieure d'exémestane ou d'inhibiteurs de mTOR, aucune restriction n'a été imposée quant au dernier traitement anticancéreux reçu avant la répartition aléatoire. Les patientes pouvaient donc avoir reçu ou non une chimiothérapie unique en raison d'une maladie au stade avancé. La récidive 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 fût le létrozole ou l'anastrozole.

Après répartition aléatoire des patientes dans un rapport de 2:1, les unes ont reçu de l'évérolimus (10 mg par jour) et les autres, un placebo correspondant, en plus de l'exémestane (25 mg par 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 pendant  $\geq$  24 semaines) après au moins une hormonothérapie antérieure dans le cadre d'une atteinte avancée ou (2) au moins 24 mois d'hormonothérapie adjuvante avant la récidive.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) — évaluée selon les critères RECIST 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) — d'après l'évaluation du chercheur (radiologie locale). Les analyses visant à confirmer la SSP étaient basées sur une lecture radiologique centrale indépendante, effectuée 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 quant aux caractéristiques démographiques initiales, au fardeau tumoral, aux caractéristiques de la maladie et aux antécédents de traitements antinéoplasiques antérieurs (voir les [Tableaux 20 et 21](#)). Dans l'ensemble, 84 % des patientes ont été considérées comme ayant été sensibles au traitement endocrinien antérieur. L'âge médian des patientes était de 61 ans (valeurs limites : 28 à 93 ans). Les patientes faisant partie du groupe placebo plus exemestane ne sont pas passées à l'évérolimus au moment de la progression de la maladie.

**Tableau 21 — Caractéristiques de la population à l'étude et de la maladie (Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif)**

Caractéristiques de la population ou de la maladie	Évérolimus plus exemestane N = 485 n (%)	Placebo plus exemestane N = 239 n (%)	Toutes les patientes N = 724 n (%)
<b>État actuel de la maladie</b>			
Métastatique	483 (99,6)	239 (100,0)	722 (99,7)
Localement avancée	2 (0,4)	0	2 (0,3)
<b>Foyer métastatique</b>			
Os	370 (76,3)	184 (77,0)	554 (76,5)
Viscères (à l'exclusion du SNC)	283 (58,4)	143 (59,8)	426 (58,8)
SNC	6 (1,2)	0	6 (0,8)
Autres	245 (50,5)	137 (57,3)	382 (52,8)
<b>Indice de performance ECOG</b>			
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)
Données manquantes	9 (1,9)	6 (2,5)	15 (2,1)
<b>Traitement antinéoplasique antérieur</b>			
Tout inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase (INSA)	485 (100)	239 (100)	724 (100)
Autre hormonothérapie que les INSA	281 (57,9)	146 (61,1)	427 (59,0)
<b>Chimiothérapie</b>			
Néoadjuvante / adjuvante	211 (43,5)	95 (39,7)	306 (42,3)
Atteinte 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 %) appelées à recevoir la combinaison évérolimus-exemestane, et 130 patientes (54,6 %) devant recevoir la combinaison placebo-exemestane, 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-exemestane et 140 patientes (58,8 %) du groupe placebo-exemestane prenaient un bisphosphonate.

Le paramètre principal de l'essai, la SSP, était 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). L'allongement de la SSP, qui a accusé une augmentation par un facteur de 2,4 avec l'association évérolimus plus exémestane et dont le résultat a été une diminution de 57 % du risque de progression ou de mortalité (RRI pour la SSP = 0,43; IC<sub>95 %</sub> : 0,35 – 0,54);  $p < 0,0001$  (test de Mantel-Haenszel unilatéral) – selon l'évaluation effectuée par le chercheur local –, témoigne d'un bienfait clinique statistiquement significatif de cette association par comparaison avec le traitement placebo plus exémestane.

L'essai s'est par la suite poursuivi à l'insu des chercheurs et des patientes, afin de permettre aux données sur la survie globale d'arriver à échéance. Les résultats sur l'efficacité (à l'exclusion de la survie globale), actualisés après 5 mois additionnels de suivi (suivi médian global de 12,5 mois et documentation de 87 % des événements ciblés liés à la SSP), ont fait ressortir un bienfait clinique significatif pour l'association évérolimus plus exémestane par comparaison avec l'association placebo plus exémestane, soit un allongement de 2,3 fois de la SSP (médiane de 7,36 mois p/r à 3,19 mois), dont le résultat a été une diminution de 56 % du risque de progression ou de mortalité (RRI pour la SSP = 0,44; IC<sub>95 %</sub> : 0,36 – 0,53);  $p < 0,0001$  (test de Mantel-Haenszel unilatéral), selon l'évaluation effectuée par le chercheur local (*voir le [Tableau 22](#) et la [Figure 1](#)*).

Ces résultats sont étayés par une analyse de la SSP fondée sur une lecture radiologique centrale indépendante (*voir le [tableau 16](#)*).

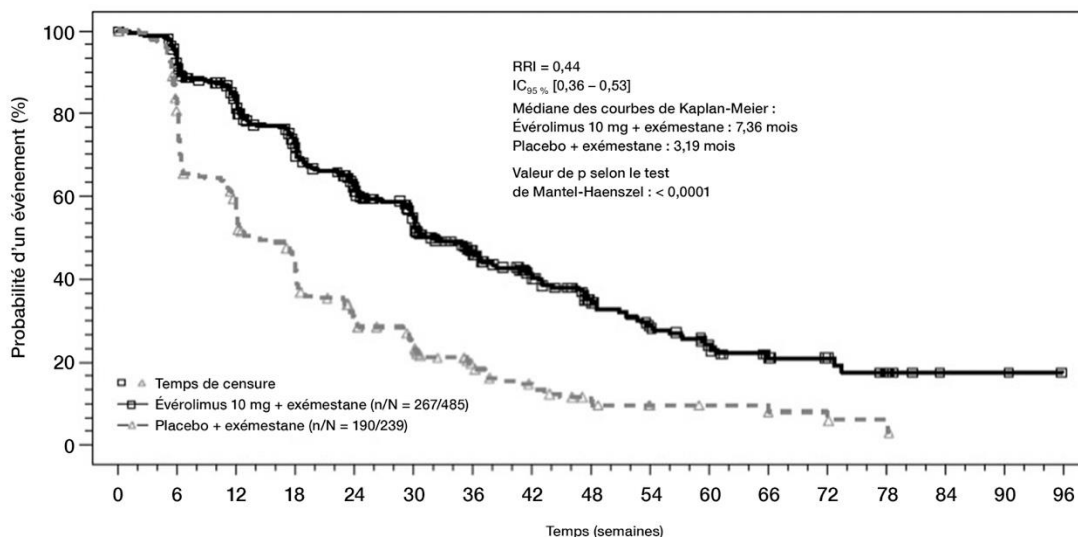
Aucune différence significative sur le plan clinique ou statistique n'a été observée entre les deux groupes de traitement relativement au temps écoulé avant la détérioration de l'indice de performance ECOG ( $\geq 1$  point) et du temps médian écoulé avant la détérioration ( $\geq 5$  %) des scores de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

Les données sur la survie globale n'étaient pas parvenues à échéance 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 plus exémestane et placebo plus exémestane, respectivement). Aucune différence statistiquement significative liée au traitement n'a été observée entre les deux groupes relativement à la survie globale [RRI = 0,77 (IC<sub>95 %</sub> : 0,57 – 1,04)]. L'analyse finale de la survie globale est prévue pour le 398<sup>e</sup> décès.

**Tableau 22 — Résultats sur l'efficacité après 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	RRI (IC <sub>95</sub> %)	Valeur de <i>p</i>
<b>Temps de survie médian sans progression (mois, IC<sub>95</sub> %)</b>				
Lecture radiologique effectuée par le chercheur	7,36 (6,93 – 8,48)	3,19 (2,76 – 4,14)	0,44 (0,36 – 0,53)	< 0,0001
Lecture radiologique indépendante	11,01 (9,56 – s.o.)	4,11 (2,83 – 5,55)	0,36 (0,28 – 0,45)	< 0,0001
<b>Meilleure réponse globale (% , IC<sub>95</sub> %)</b>				
Taux de réponse objective [Réponse complète (RC) ou partielle (RP)]	12 % (7,0 – 12,4)	1,3 % (0,3 – 3,6)	—	< 0,0001 <sup>a</sup>
Taux de bienfait clinique (RC ou RP ou maladie stable ≥ 24 semaines)	50,5 % (46,0 – 55,1)	25,5 % (20,1 – 31,5)	—	< 0,0001 <sup>a</sup>

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

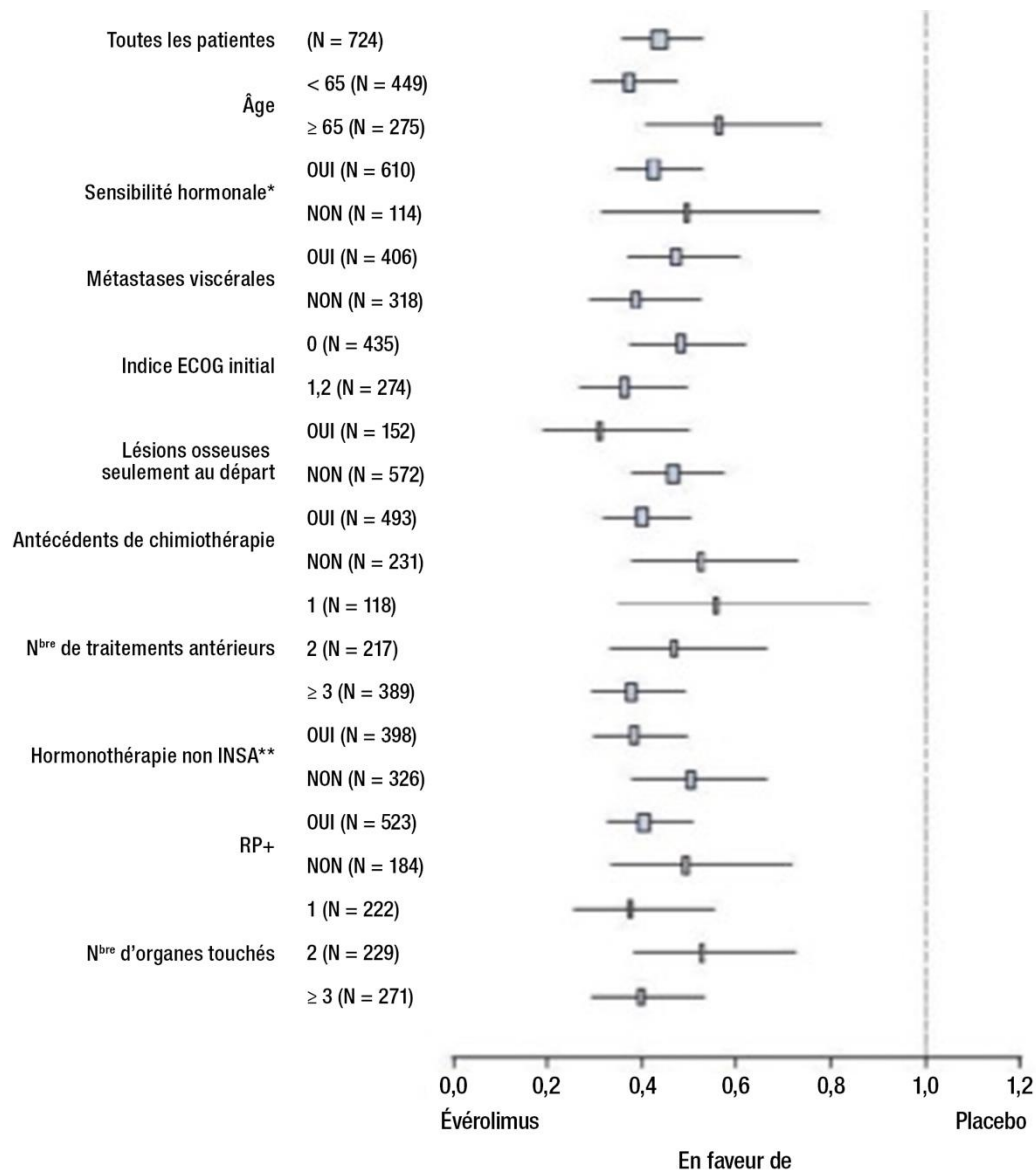


Nombre de patients toujours à risque																	
Temps (semaines)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Évérolimus	485	436	365	303	246	188	136	96	64	45	34	21	13	9	2	2	0
Placebo	239	190	131	95	63	45	29	19	12	8	6	6	4	2	0	0	0

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



Les analyses de sous-groupes exploratoires planifiées de la SSP ont fait ressortir un effet positif en faveur du traitement évérolimus plus exémestane dans l'ensemble des sous-groupes analysés (voir la figure 2).



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

\* Sensibilité à l'hormonothérapie antérieure

\*\* Anti-œstrogènes, analogues de la LHRH et progestatifs

Figure 2. Graphique en forêt de la SSP en fonction des sous-groupes, selon le chercheur.

**Tumeurs neuroendocrines du pancréas**  
**Étude C2324 (RADIANT-3)**

**Tableau 23 — Résumé des données démographiques dans les essais cliniques sur les tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEP)**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min.-max.)	Sexe (%)
C2324 (RADIANT-3)	Étude à répartition aléatoire et à double insu de phase III multicentrique, visant à comparer les effets d'un traitement par l'évérolimus associé aux meilleurs soins de soutien (MSS) avec ceux d'un placebo associé aux MSS chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEP) localement avancées ou métastatiques ayant évolué au cours des 12 derniers mois.	Comprimés d'évérolimus, 10 mg/jour par voie orale  Le traitement à l'étude a été poursuivi jusqu'à la confirmation d'une progression tumorale objective selon les critères RECIST (d'après l'évaluation du chercheur local), ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'abandon pour toute autre raison.	n = 410  Évérolimus, 10 mg/jour (n = 207) ou placebo (n = 203)  Race (n [%]) : Caucasiens – 322 (78,5 %) Asiatiques – 74 (18,0 %) Noirs – 11 (2,7 %) Autres – 3 (0,7 %)	<b>Âge moyen :</b> 56,5 ans  <b>Plage :</b> 20 – 87 ans  <b>Âge (n [%])</b>  < 65 ans 299 (72,9 %) ≥ 65 ans 111 (27,1 %)	Hommes 55,4 %  Femmes 44,6 %

Les patients ont été stratifiés selon les antécédents de chimiothérapie cytotoxique (oui/non) et le score de capacité fonctionnelle de l'OMS (0 c. 1 et 2). Les MSS pouvaient comprendre un traitement par analogues de la somatostatine.

Le paramètre d'évaluation principal de l'essai était la SSP, évaluée selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, version 1.0) d'après une lecture radiologique effectuée par le chercheur. Après confirmation radiologique de la progression de la maladie, le chercheur pouvait lever l'insu; les patients sous placebo pouvaient alors recevoir, au su, le traitement par l'évérolimus. La proportion de patients chez qui cette substitution a eu lieu 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 aléatoirement dans un rapport de 1:1, les uns (n = 207) devant recevoir 10 mg/jour d'évérolimus, les autres (n = 203), un placebo. Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées (âge médian : 58 ans; hommes : 55 %; Caucasiens : 79 %).

**Tableau 24 — Caractéristiques de la population à l'étude et de la maladie (TNEP)**

Caractéristiques de la maladie	Évérolimus N = 207 n (%)	Placebo N = 203 n (%)	Total N = 410 n (%)
<b>Grade histologique</b>			
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)
<b>Score de capacité fonctionnelle de l'OMS</b>			
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)
<b>Antécédents de traitement par un analogue de la somatostatine à longue durée d'action</b>	101 (48,8)	102 (50,2)	203 (49,5)

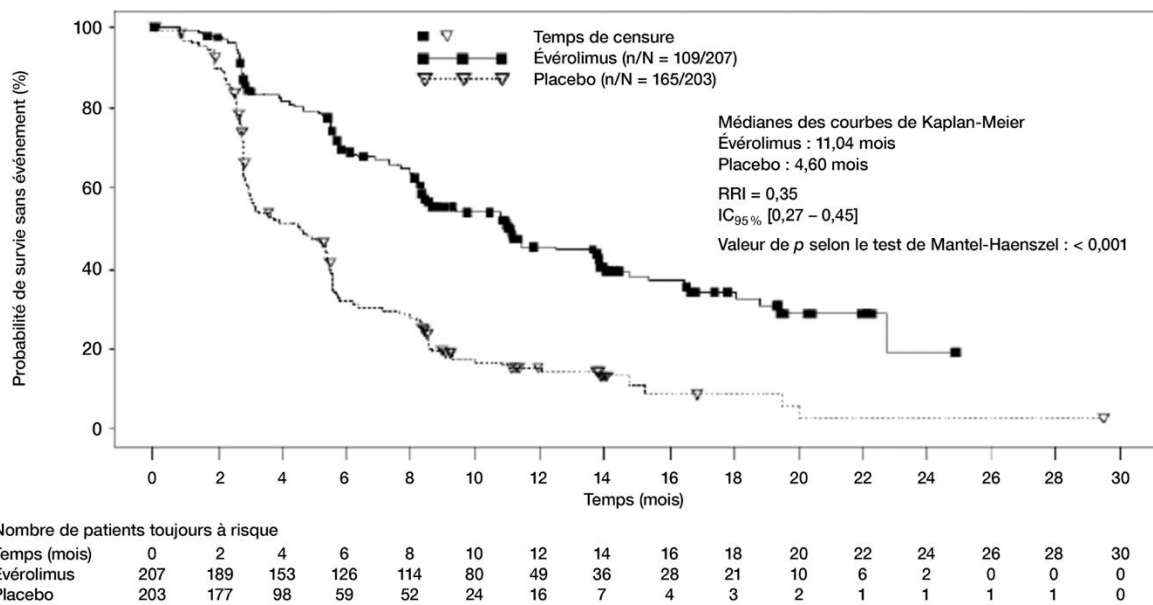
Cet essai montre une amélioration statistiquement significative de la SSP (durée médiane de 11,0 mois contre 4,6 mois), se soldant par une réduction du risque de 65 % sur le plan de la SSP définie par le chercheur (RRI : 0,35; IC<sub>95</sub> % : 0,27 – 0,45;  $p < 0,0001$ ) (voir le [Tableau 28](#) et la Figure 3). L'amélioration de la SSP a été observée dans tous les sous-groupes de patients, indépendamment de l'emploi antérieur d'analogues de la somatostatine. Les résultats relatifs à la SSP d'après la lecture radiologique effectuée par le chercheur, la lecture radiologique centrale et la lecture radiologique indépendante sont présentés dans le [Tableau 25](#) ci-dessous.

**Tableau 25 — Résultats relatifs à la survie sans progression (TNEP)**

Analyse	N = 410	Évérolimus N = 207	Placebo N = 203	RRI (IC <sub>95</sub> %)	Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>
<b>Survie médiane sans progression (mois) (IC<sub>95</sub> %)</b>					
Lecture radiologique effectuée par le chercheur		11,0 (8,4 – 13,9)	4,60 (3,1 – 5,4)	0,35 (0,27 – 0,45)	< 0,0001
Lecture radiologique centrale		13,7 (11,2 – 18,8)	5,7 (5,4 – 8,3)	0,38 (0,28 – 0,51)	< 0,001
Lecture radiologique indépendante <sup>a</sup>		11,40 [10,84, 14,75]	5,39 [4,34, 5,55]	0,34 [0,26, 0,44]	< 0,0001

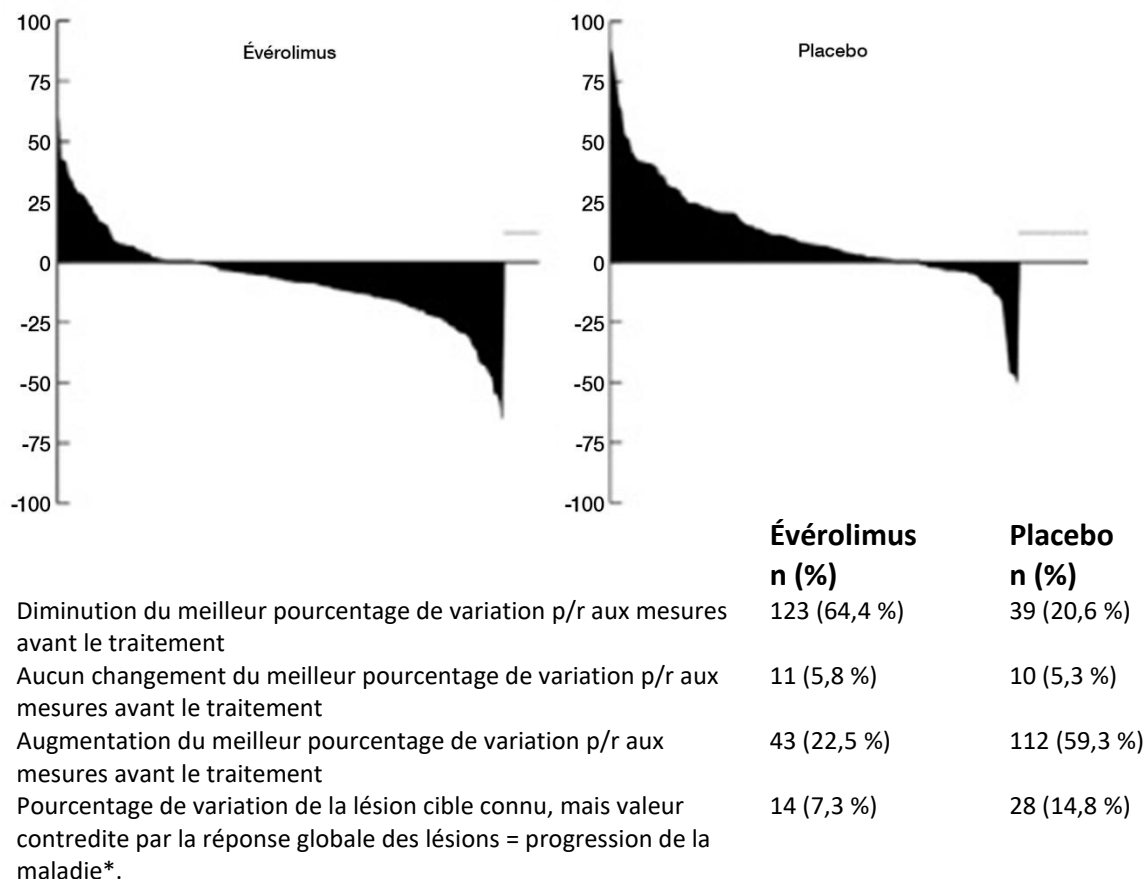
a Tient compte des décisions prises en cas d'écart entre la lecture radiologique centrale et celle effectuée par le chercheur.

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



**Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier relatives à la survie sans progression déterminée par le chercheur.**

Le taux de réponse objective définie par le chercheur a été de 4,8 % dans le groupe sous évérolimus et de 2 % dans le groupe sous placebo. La réduction de la taille de la tumeur est également illustrée dans la courbe 3D correspondante (figure 4). Les résultats indiquent que 64,4 % des patients du groupe sous évérolimus ont connu une régression tumorale, proportion s'élevant à seulement 20,6 % chez les patients du groupe sous placebo.



\* Les patients pour lesquels le meilleur pourcentage de variation des lésions cibles n'était pas connu ou était contredit par une réponse globale des lésions à type « inconnu » ont été exclus de cette analyse. Les pourcentages ont été calculés avec le nombre restant de patients évaluable (n) comme dénominateur.

**Figure 4. Régression tumorale : meilleur pourcentage de variation — par rapport aux mesures effectuées avant le traitement — de la somme des plus longs diamètres, d'après l'évaluation du chercheur.**

Les résultats relatifs à la survie globale ne sont pas encore parvenus à échéance, et aucune différence statistiquement significative liée au traitement n'a été observée entre les deux groupes relativement la survie globale (RRI : 0,99 (IC<sub>95</sub> % : 0,68 – 1,43)]. Il se peut que la substitution d'évérolimus au su à la suite de la progression de la maladie chez > 72 % des patients sous placebo ait empêché la mise en évidence d'une différence entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale.

#### **Tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire au stade avancé**

## Étude T2303 (RADIANT-4)

**Tableau 26 — Résumé des données démographiques dans les essais cliniques sur les tumeurs neuroendocrines (TNEP)**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min.-max.)	Sexe (n [%])
T2302 (RADIANT – 4)	Étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire visant à comparer les effets de l'évérolimus avec ceux d'un placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien (MSS) chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables, localement avancées ou métastatiques exempts d'antécédents et de symptômes actifs de syndrome carcinoïde.	Comprimés d'évérolimus, 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 (10 mg par jour) (n = 205) ou placebo (n = 97)	Âge médian : 63 ans Plage : 22 – 86 ans  <b>Âge (n [%])</b>  < 65 ans : 159 (52,6 %) ≥ 65 ans : 143 (47,4 %)	Hommes : 142 (47 %)  Femmes : 160 (53,0 %)

Sur le plan histologique, les patients de l'étude T2302 étaient atteints de tumeurs bien différenciées (degré de malignité faible ou intermédiaire) et présentaient des signes de progression de la maladie dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire. Lors de cette répartition, les patients ont été stratifiés selon leurs antécédents d'utilisation d'analogues de la

somatostatine, l'origine de la tumeur et l'indice de performance selon l'OMS. L'utilisation de traitements antitumoraux tels que les analogues de la somatostatine ne faisait pas partie des meilleurs soins de soutien.

Le principal paramètre d'évaluation de l'étude était la survie sans progression (SSP), documentée à l'aide des critères RECIST modifiés (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, version 1.0) et évaluée par une lecture radiologique indépendante. L'analyse de la SSP a été étayée par une lecture effectuée par le chercheur local.

Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse globale, l'innocuité, la variation de la qualité de vie (QdV), d'après les réponses au questionnaire FACT-G, et le temps écoulé avant la détérioration de l'indice de performance 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 AFINITOR et de 19,6 semaines chez ceux qui ont reçu le placebo. Les patients du groupe placebo ne sont pas passés au groupe sous évérolimus au moment de la progression de la maladie.

**Tableau 27 — Caractéristiques de la maladie (TNE digestives ou pulmonaires)**

Caractéristiques de la maladie	Évérolimus N = 205 n (%)	Placebo N = 97 n (%)	Total N = 302 n (%)
<b>Indice de performance selon l'OMS – n (%)</b>			
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)
<b>Foyer de la tumeur primitive</b>			
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)
Carcinome primitif inconnu (CPI)	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)
<b>Grade de la tumeur</b>			
Grade 1	129 (62,9)	65 (67,0)	194 (64,2)
Grade 2	75 (36,6)	32 (33,0)	107 (35,4)

<b>Caractéristiques de la maladie</b>	<b>Évérolimus N = 205 n (%)</b>	<b>Placebo N = 97 n (%)</b>	<b>Total N = 302 n (%)</b>
<b>Temps écoulé entre le diagnostic initial et la répartition aléatoire</b>			
≤ 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)
<b>Antécédents de traitement</b>			
Tout traitement antinéoplasique antérieur <sup>1</sup>	159 (77,6)	82 (84,5)	241 (79,8)
Toute radiothérapie antérieure	44 (21,5)	19 (19,6)	63 (20,9)
Toute chirurgie antérieure	121 (59,0)	70 (72,2)	191 (63,2)
Tout traitement locorégional	23 (11,2)	10 (10,3)	33 (10,9)
Toute pharmacothérapie antérieure	63 (30,7)	29 (29,9)	92 (30,5)
Toute chimiothérapie antérieure	54 (26,3)	23 (23,7)	77 (25,5)
Toute hormonothérapie antérieure	1 (0,5)	1 (1,0)	2 (0,7)
Toute immunothérapie antérieure	7 (3,4)	5 (5,2)	12 (4,0)
Toute thérapie ciblée antérieure	2 (1,0)	0	2 (0,7)
Toute autre forme de traitement antérieur	2 (1,0)	4 (4,1)	6 (2,0)
<b>Antécédents de traitement par analogues de la somatostatine</b>			
Oui	109 (53,2)	54 (55,7)	163 (54,0)
<b>Stade de la maladie</b>			
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)
<b>Foyer pathologique</b>			
Foie	163 (79,5)	76 (78,4)	239 (79,1)
Ganglion/système lymphatiques	85 (41,5)	45 (46,4)	130 (43,0)
Poumons	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)
<b>Fardeau tumoral hépatique</b>			
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)



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

<sup>1</sup> Sont inclus dans la catégorie « Tout traitement antinéoplasique antérieur » les patients qui avaient des antécédents de pharmacothérapie (excluant les analogues de la somatostatine), de radiothérapie ou de chirurgie.

Les résultats relatifs à l'efficacité ont été obtenus à partir de l'analyse finale de la SSP, après l'observation de 178 événements lors d'une lecture radiologique indépendante.

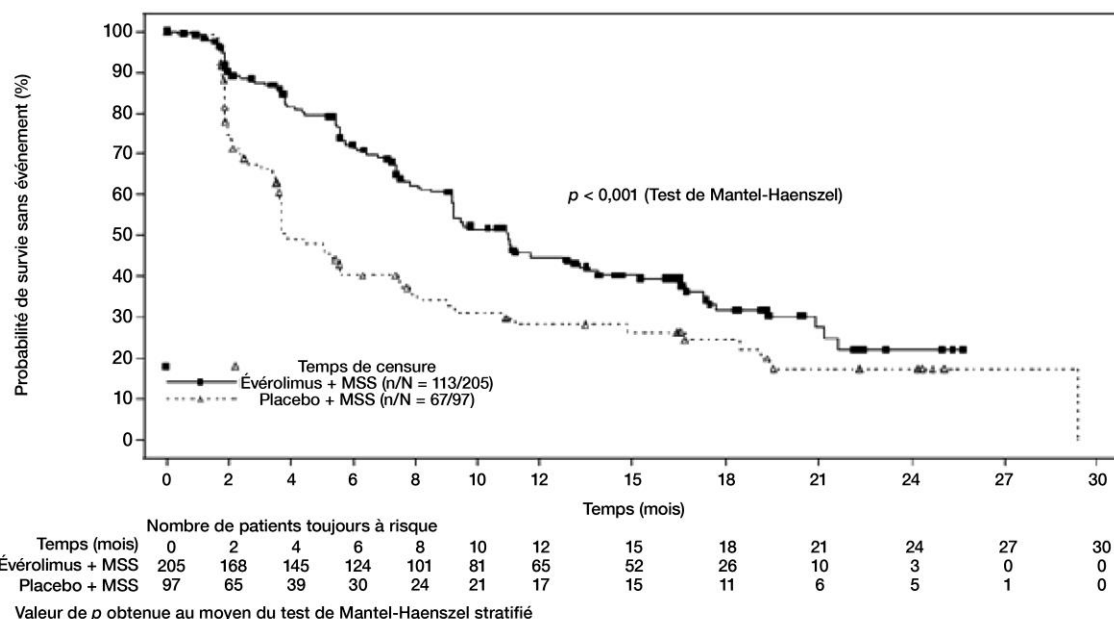
L'étude a montré un avantage clinique statistiquement significatif en faveur de l'évérolimus plutôt que du placebo, le risque de progression ou de décès ayant accusé une diminution de 52 % (RRI : 0,48; IC<sub>95</sub> % : 0,35 – 0,67;  $p < 0,001$  unilatéral (test de Mantel-Haenszel stratifié) par évaluation indépendante (voir le [Tableau 28](#) et la [Figure 5](#)). L'analyse de la SSP basée sur l'évaluation du chercheur local a étayé ces résultats.

**Tableau 28 — RADIANT-4 : Résultats relatifs à la survie sans progression**

Analyse	N = 302	Évérolimus N = 205	Placebo N = 97	RRI <sup>a</sup> (IC <sub>95</sub> %)	Valeur de $p^b$
<b>Survie médiane sans progression (mois) (IC<sub>95</sub> %)</b>					
Lecture radiologique indépendante		11,0 (9,2 – 13,3)	3,9 (3,6 – 7,4)	0,48 (0,35 – 0,67)	< 0,001
Lecture radiologique effectuée par le chercheur		14,0 (11,2 – 17,7)	5,5 (3,7 – 7,4)	0,39 (0,28 – 0,54)	< 0,001

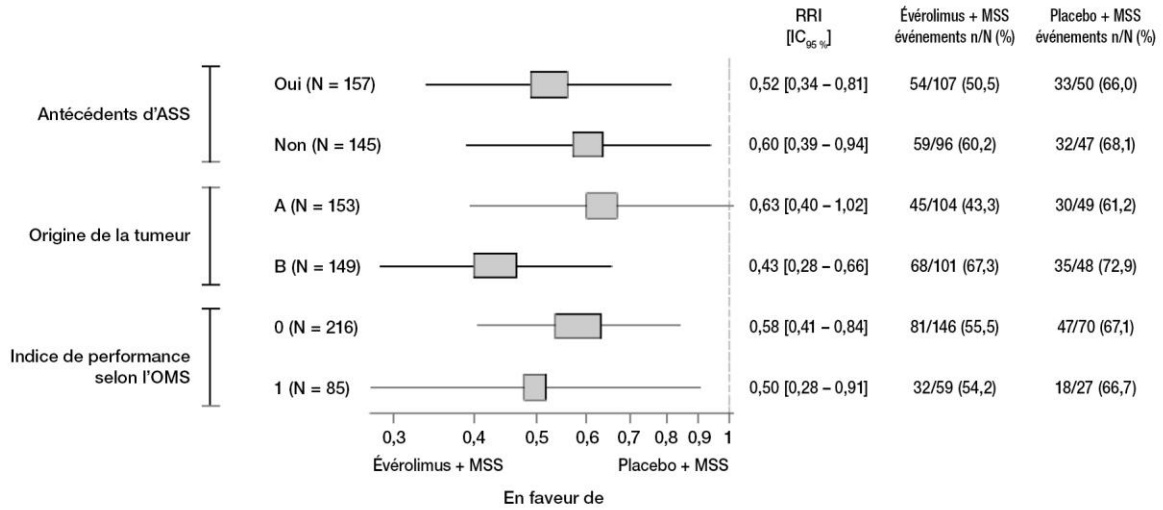
<sup>a</sup> Rapport des risques instantanés d'après le modèle de Cox stratifié.

<sup>b</sup> Valeur de  $p$  unilatérale d'après un test de Mantel-Haenszel stratifié.



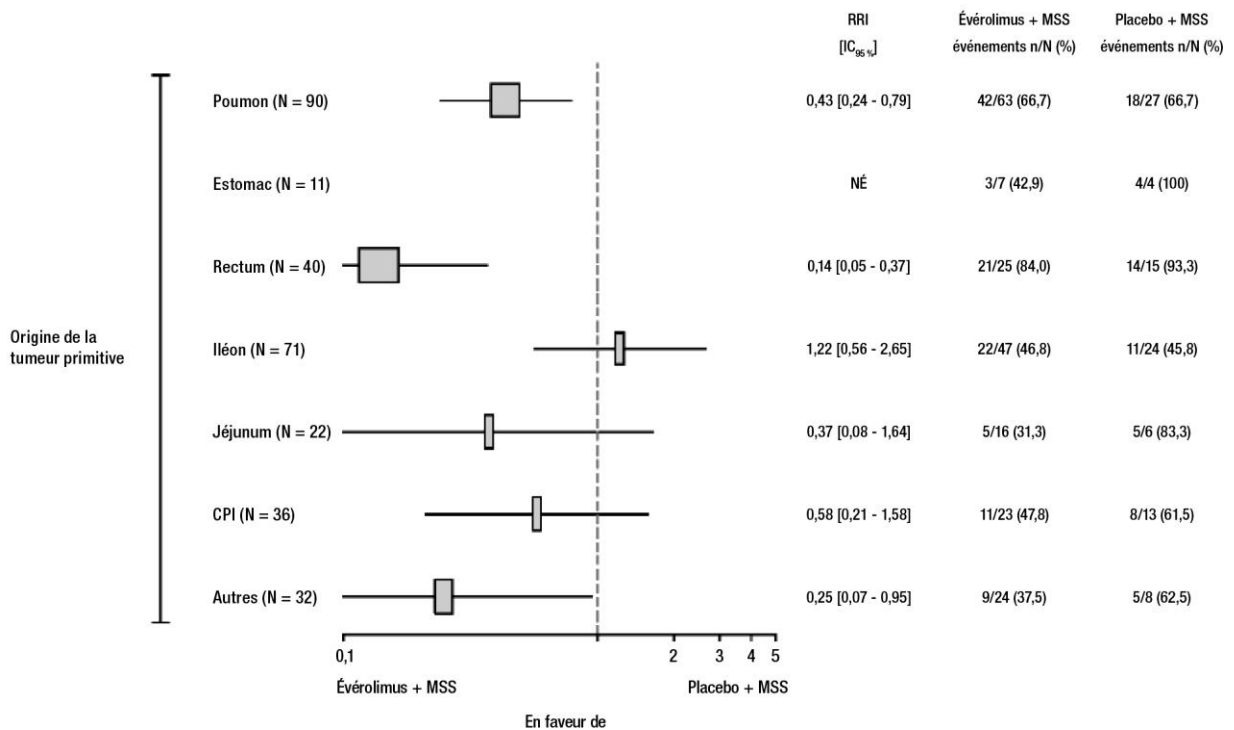
**Figure 5. RADIANT-4 — Courbes de Kaplan-Meier relatives à la survie sans progression (lecture radiologique indépendante).**

L'effet bénéfique global sur la SSP favorise l'évérolimus dans tous les sous-groupes de stratification, démographique comme pronostique (*voir la Figure 6*). La strate A (appendice, cæcum, jéjunum, iléon, duodénum et carcinome primitif inconnu (CPI)) correspond à un meilleur pronostic et la strate B (poumon, estomac, rectum et côlon (cæcum excepté)), à un moins bon. Comme le montre une analyse exploratoire de la SSP par sous-groupe en fonction de l'origine de la tumeur, le traitement a eu un effet positif dans tous les sous-groupes, sauf dans celui où le foyer tumoral principal était l'iléon (Iléon : RRI = 1,22 [IC<sub>95</sub> % : 0,56 — 2,65]) (*voir la Figure 7*).



- Le RRI est obtenu à partir du modèle de Cox non stratifié.
- La strate « Antécédents de traitement par analogues de la somatostatine (ASS) » comprend les patients qui ont reçu de tels analogues pendant ≥ 12 semaines consécutives à n'importe quel moment avant leur entrée dans l'étude.
- La strate A comprend les tumeurs dont l'origine est l'appendice, le cæcum, le jéjunum, l'iléon, le duodénum et le carcinome primitif inconnu (CPI).
- La strate B comprend les tumeurs dont l'origine est le poumon, l'estomac, le rectum et le côlon, cæcum excepté.
- Facteurs de stratification selon l'IRT.

**Figure 6. Graphique en forêt illustrant le rapport des risques instantanés relatif à la SSP par sous-groupe basé sur les facteurs de stratification (lecture radiologique indépendante).**



- Le RRI est obtenu à partir du modèle de Cox stratifié.
- Sous « Origine de la tumeur primitive », la catégorie « Autres » comprend l'appendice, le cæcum, le côlon, le duodénum et les autres foyers.
- Modèle de Cox stratifié en fonction des antécédents de traitement par analogues de la somatostatine et de l'indice de performance selon l'OMS, tels qu'entrés dans l'IRT au moment de la répartition aléatoire.

**Figure 7. Graphique en forêt illustrant le rapport des risques instantanés stratifiés relatif à l'effet du traitement sur la SSP pour les sous-groupes de patients (lecture radiologique indépendante).**

Le taux de réponse globale, d'après l'évaluation indépendante, s'est chiffré à 2 % dans le groupe sous évérolimus et à 1 % dans le groupe sous placebo. Les données pour l'analyse de la survie globale (SG) ne sont pas encore parvenues à échéance.

Aucune différence cliniquement ou statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement quant à ce qui a trait au temps écoulé avant la détérioration de l'indice de performance selon l'OMS ( $\geq 1$  point) et à la détérioration du score total FACT-G ( $\geq 7$  points).

## Néphrocarcinome métastatique

### Étude C2240 (RECORD-1)

**Tableau 29 — Résumé des données démographiques dans les essais cliniques sur le néphrocarcinome métastatique**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min.-max.)	Sexe (n [%])
C2240 (RECORD-1)	Étude multicentrique internationale de phase III à double insu et à répartition aléatoire visant à comparer les effets de l'évérolimus à 10 mg/jour (2 comprimés de 5 mg) avec ceux d'un placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien chez des patients atteints de néphrocarcinome métastatique dont la maladie avait évolué	Comprimés d'évérolimus, 10 mg/jour par voie orale  Le traitement à l'insu a été poursuivi jusqu'à la confirmation d'une progression tumorale ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.	n = 416  Évérolimus n = 277  Placebo n = 139  <b>Race (n [%])</b>  Évérolimus : Caucasiens : 246 (88,8 %) Asiatiques : 16 (5,8 %) Noirs : 2 (0,7 %) Autochtones d'Amérique : 1 (0,4 %) Autres/Données manquantes : 9/4 (2,9 %/1,4 %)	<b>Âge médian</b> : 61 ans  <b>Plage</b> : 27 – 85 ans  <b>Âge (n [%])</b>  <b>&lt; 65 ans</b> : Évérolimus : 165 (59,6 %) Placebo : 98 (70,5 %)  <b><math>\geq 65</math> ans</b> : Évérolimus : 112 (40,4 %) Placebo : 41 (29,5 %)	Hommes : 106 (76,3 %)  Femmes : 33 (23,7 %)

malgré un traitement antérieur par le sunitinib et/ou le sorafenib, deux inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF).		<b>Race (n [%])</b> <b>Placebo :</b> Caucasiens : 121 (87,1 %)  Asiatiques : 11 (7,9 %) Noirs : 3 (2,2 %) Autochtones d'Amérique : 0 (0 %) Autres/ Données manquantes : 3/1 (2,2 %/0,7 %)		
---	--	---	--	--

Les patients pouvaient avoir reçu un traitement antérieur par le bevacizumab, par l'interleukine-2 ou par un interféron alpha. Les patients ont été stratifiés en fonction du score pronostique du MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) (groupes de risque pronostique favorable, intermédiaire et mauvais) ainsi que du traitement anticancéreux qu'ils avaient reçu auparavant (1 ou 2 inhibiteurs de la tyrosine kinase 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 par une lecture centrale indépendante effectuée à l'insu. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient l'innocuité, le taux de réponse tumorale objective, la survie globale, les symptômes liés à la maladie et la qualité de vie. Après confirmation radiologique de la progression de la maladie, le chercheur pouvait lever l'insu; les patients sous placebo pouvaient alors recevoir, au su, le traitement par l'évérolimus, à raison de 10 mg/jour. Le comité indépendant de surveillance des données a recommandé de mettre fin à l'essai au moment de la seconde analyse intérimaire, le principal paramètre d'évaluation ayant alors été atteint.

**Tableau 30 — Caractéristiques de la maladie (néphrocarcinome métastatique)**

Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	Évérolimus N = 277		Placebo N = 139	
<b>Score pronostique du MSKCC [n (%)]</b>				
Favorable	81	(29,2)	39	(28,1)
Intermédiaire	156	(56,3)	79	(56,8)
Mauvais	40	(14,4)	21	(15,1)
<b>Traitement antérieur par un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du VEGF [n (%)]</b>				
1 traitement antérieur	205	(74,0)	103	(74,1)

Caractéristiques de la population à l'étude ou de la maladie	Évérolimus N = 277	Placebo N = 139
2 traitements antérieurs	72 (26,0)	36 (25,9)
<b>Immunothérapie antérieure (n [%])</b>	179 (64,6)	93 (66,9)

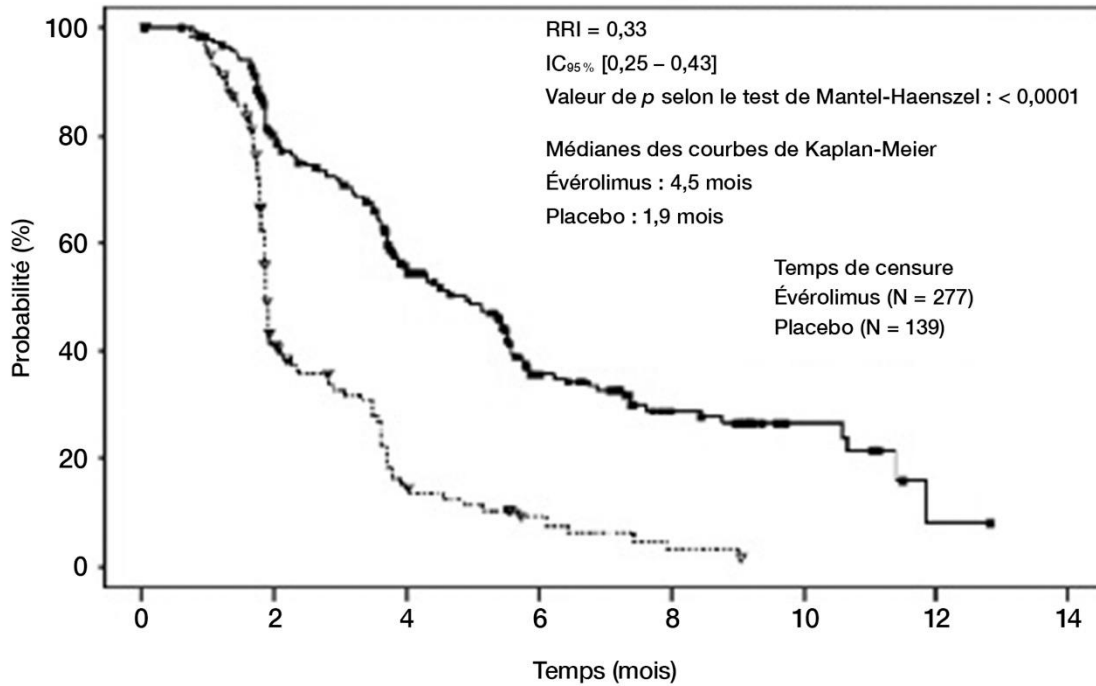
Les résultats d'une analyse intermédiaire planifiée font état de la supériorité de l'évérolimus sur le placebo relativement au paramètre d'évaluation principal, soit la survie sans progression, le risque de progression ou de décès accusant une diminution statistiquement significative de 67 %. Après 6 mois, le taux de survie sans progression s'établissait à 36 % avec le traitement par l'évérolimus, comparativement à 9 % avec le placebo (voir le [Tableau 31](#) et la [Figure 8](#)).

**Tableau 31 — Résultats relatifs à la survie sans progression (néphrocarcinome métastatique)**

Population	N	Évérolimus N = 277	Placebo N = 139	RRI (IC <sub>95</sub> %)	Valeur de p
<b>Survie médiane sans progression (mois) (IC<sub>95</sub> %)</b>					
<b>Analyse primaire</b>					
Tous (lecture centrale indépendante effectuée à l'insu)	416	4,9 (4,0 – 5,5)	1,9 (1,8 – 1,9)	0,33 (0,25 – 0,43)	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>Analyses complémentaires/de sensibilité</b>					
Tous (lecture effectuée par le chercheur local)	416	5,5 (4,6 – 5,8)	1,9 (1,8 – 2,2)	0,32 (0,25 – 0,41)	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>Score pronostique du MSKCC</b>					
Favorable	120	5,8 (4,0 – 7,4)	1,9 (1,9 – 2,8)	0,31 (0,19 – 0,50)	< 0,001 <sup>b</sup>
Intermédiaire	235	4,5 (3,8 – 5,5)	1,8 (1,8 – 1,9)	0,32 (0,22 – 0,44)	< 0,001 <sup>b</sup>
Mauvais	61	3,6 (1,9 – 4,6)	1,8 (1,8 – 3,6)	0,44 (0,22 – 0,85)	< 0,001 <sup>b</sup>

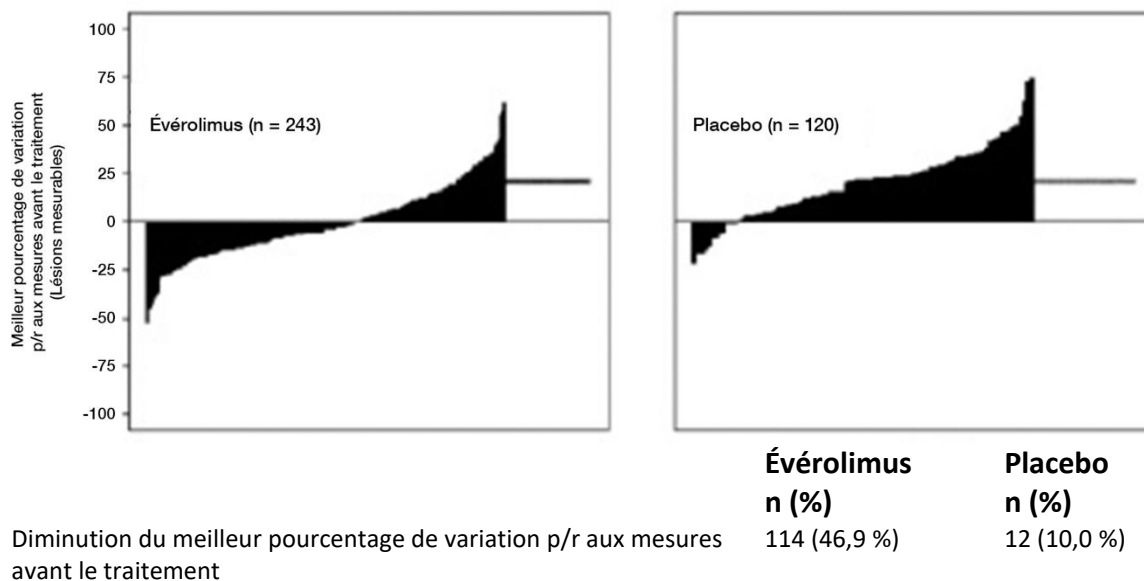
<sup>a</sup> Test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du score pronostique

<sup>b</sup> Test de Mantel-Haenszel bilatéral non stratifié



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

Le taux de réponse objective observé était faible, et aucune différence significative apparente n'est ressortie entre les deux groupes de traitement. Une réponse objective, d'après les critères RECIST, a ainsi été documentée chez 1,8 % (IC<sub>95</sub> % : 0,6 % à 4,2 %) des patients traités par l'évérolimus (contre 0 % chez les patients sous placebo); tous ces patients (au nombre de 5) ont présenté une réponse partielle. Par conséquent, l'avantage relativement à la survie sans progression concerne principalement la population présentant une stabilisation de la maladie (correspondant à 67 % du groupe traité par l'évérolimus) (voir la [Figure 9](#)).



Augmentation du meilleur pourcentage de variation p/r aux mesures avant le traitement	92 (33,7 %)	90 (66,7 %)
*Pourcentage de variation de la lésion cible connu, mais valeur contredite par la réponse globale des lésions = progression de la maladie.	47 (19,3 %)	28 (23,3 %)
Pourcentage de variation de la lésion cible connu, mais valeur contredite par la réponse globale des lésions = inconnu	4	0
Pourcentage de variation de la lésion cible non disponible	30	19

**Figure 9. Courbe 3D du meilleur pourcentage de variation – par rapport aux mesures effectuées avant le traitement – des lésions cibles par lecture radiologique centrale.**

Aucune différence statistiquement significative liée au traitement n’a été observée entre les deux groupes relativement à la survie globale, mais on a noté une tendance en faveur de l’évérolimus (RRI = 0,82; IC<sub>95%</sub> : 0,57 – 1,17;  $p = 0,137$ ). Il se peut que la substitution d’évérolimus au su à la suite de la progression de la maladie chez les patients sous placebo ait empêché la mise en évidence d’une différence entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale.

Aucune différence n’a été observée entre les patients recevant l’évérolimus et les patients sous placebo relativement à la qualité de vie sur le plan de la santé.

### Angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

#### M2302 (EXIST-2)

**Tableau 32 — Résumé des données démographiques dans les essais 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 médian (min.-max.)	Sexe (H/F)
M2302 (EXIST-2)	Étude multicentrique de phase III à double insu et à répartition aléatoire visant à comparer les effets de l’évérolimus avec ceux d’un placebo chez des patients atteints d’angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) (n = 113) ou à la lymphangioliomyomato	Comprimés d’évérolimus, administrés à raison de 10 mg/jour par voie orale jusqu’à confirmation d’une progression tumorale, apparition	n = 118 Évérolimus 10 mg par jour (n = 79) ou placebo correspondant (n = 39)  Race (n [%])  Évérolimus : Caucasiens :	Âge moyen  Évérolimus : 32,5 ans  Placebo : 31 ans  Plage : 18 – 61 ans	Hommes (n [%]) Évérolimus : 27 (34,2 %), Placebo : 13 (33,3 %)  Femmes (n [%]) Évérolimus



Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min.-max.)	Sexe (H/F)
	se (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 (selon une évaluation radiologique locale par TDM/IRM), ne pas avoir besoin d'une intervention chirurgicale immédiate et être âgés de 18 ans ou plus.	d'une toxicité inacceptable ou abandon pour toute autre raison.	71 (89,9 %) Asiatiques : 7 (8,9 %) Autres : 1 (1,3 %)  Placebo : Caucasiens : 34 (87,2 %) Asiatiques : 4 (10,3 %) Autres : 1 (2,6 %)		: 52 (65,8 %), Placebo : 26 (66,7 %)

Le paramètre d'efficacité principal de l'essai était le taux de réponse de l'angiomyolipome, déterminé en fonction d'une lecture radiologique centrale indépendante. La réponse a été définie selon les critères suivants : réduction de  $\geq 50$  % de la somme des volumes des angiomyolipomes par rapport au départ plus 1) absence d'un nouvel angiomyolipome mesurant  $\geq 1$  cm dans son diamètre le plus long; 2) absence d'augmentation du volume rénal de plus de 20 % par rapport au nadir; 3) absence d'hémorragie de grade  $\geq 2$  liée à un angiomyolipome. Une stratification a été effectuée en fonction de l'utilisation (oui/non) d'un antiépileptique inducteur d'enzymes 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 primaires des paramètres d'efficacité se sont limitées à la période de traitement à l'insu, qui s'est terminée 6 mois après la répartition aléatoire du dernier patient. La durée médiane du suivi a été de 8,3 mois (intervalle : 0,7 à 24,8 mois).

Les patients initialement sous placebo ont eu la possibilité de recevoir l'évérolimus à partir du moment où l'angiomyolipome a commencé à évoluer ou après l'analyse primaire. Au moment de l'analyse finale (soit 4 ans après la répartition aléatoire du dernier patient), la durée médiane d'exposition à l'évérolimus se chiffrait à 46,9 mois (intervalle : 0,5 – 63,9 mois).

Au total, 118 patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1, les uns (n = 79) devant recevoir 10 mg/jour d'évérolimus, les autres (n = 39), un placebo correspondant, jusqu'à ce que la maladie évolue ou que survienne une toxicité inacceptable. Les groupes étaient

généralement bien équilibrés quant aux caractéristiques démographiques et aux caractéristiques initiales de la maladie, de même qu'en ce qui avait trait aux traitements antérieurs contre l'angiomyolipome.

**Tableau 33 — Caractéristiques de la population à l'étude et de la maladie (échantillon complet d'analyse) (angiomyolipome rénal associé à la STB)**

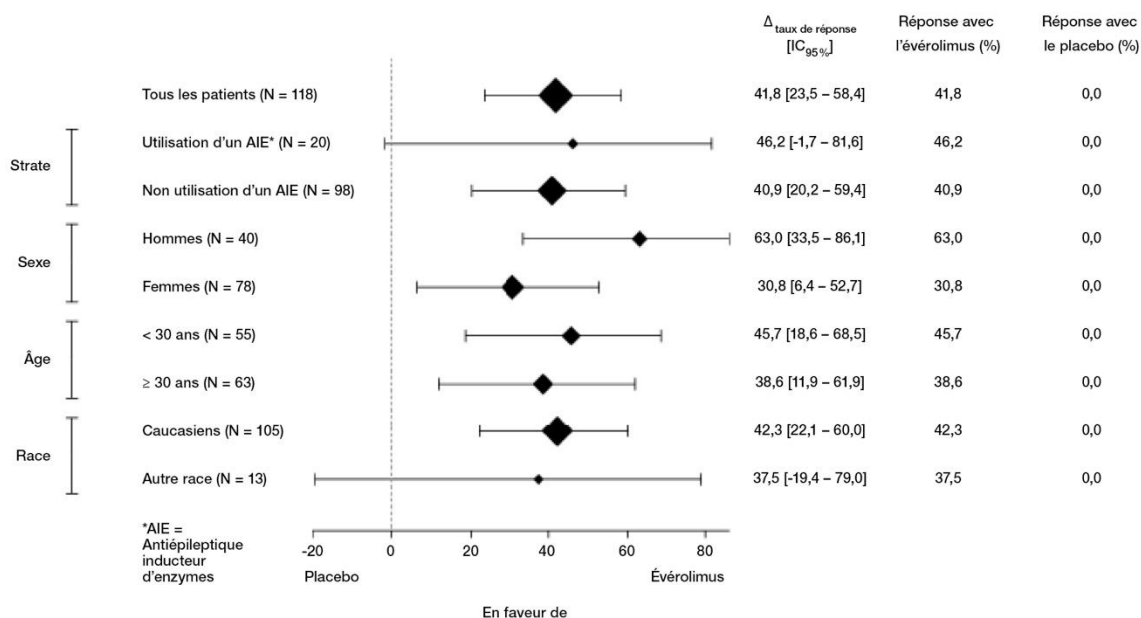
Caractéristiques de la maladie	Évérolimus N = 79	Placebo N = 39
<b>Diagnostic de STB<sup>2</sup>, n (%)</b>		
Présence d'au moins deux caractéristiques majeures	77 (97,5)	36 (92,3)
Une seule caractéristique majeure et au moins deux caractéristiques mineures	0	0
<b>Utilisation d'un antiépileptique inducteur d'enzymes (n, %)</b>		
OUI	13 (16,5)	7 (17,9)
NON	66 (83,5)	32 (82,1)
<b>Diamètre le plus long de l'angiomyolipome le plus volumineux<sup>2</sup></b>		
≥ 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)
<b>Nombre de lésions tumorales cibles de ≥ 1 cm dans leur diamètre le plus long (n, %)</b>		
1-5	32 (40,5)	15 (38,5)
6-10	46 (58,2)	23 (59,0)
<b>Nombre de patients présentant des lésions tumorales dans (n, %)</b>		
un rein seulement	13 (16,7)	11 (28,9)
les deux reins	65 (83,3)	27 (71,1)
<b>Somme des volumes des lésions tumorales cibles (cm<sup>3</sup>)<sup>2</sup></b>		
Médiane	85,4	119,8
Intervalle	8,6 – 1611,5	3,0 – 4520,0
<b>Traitement antérieur contre l'angiomyolipome (chirurgie/intervention effractive)</b>		
Embolisation rénale	19 (24,1)	9 (23,1)
Néphrectomie	14 (17,7)	8 (20,5)
<b>Nombre de patients présentant ≥ 1 lésion cutanée au départ</b>	77 (97,5)	37 (94,9)

<sup>1</sup> Les patients de race mixte ont été classés dans la catégorie « Autres ».

<sup>2</sup> Les évaluations initiales du rein par TDM/IRM ont été faites par lecture centrale.

Les résultats font état de la supériorité de l'évérolimus sur le placebo relativement au paramètre d'évaluation principal, soit le taux de réponse de l'angiomyolipome ( $p < 0,0001$ ). Dans le meilleur des cas, le taux de réponse globale s'est chiffré à 41,8 % (IC<sub>95</sub> % : 30,8 – 53,4) dans le groupe sous évérolimus, comparativement à 0 % (IC<sub>95</sub> % : 0,0 – 9,0) chez les patients sous placebo (figure 8). Lors de l'analyse primaire des paramètres d'efficacité, les effets du

traitement se sont révélés uniformes dans tous les sous-groupes évalués (c.-à-d. utilisation ou non d'un antiépileptique inducteur d'enzymes, sexe, âge et race ([Figure 10](#)))

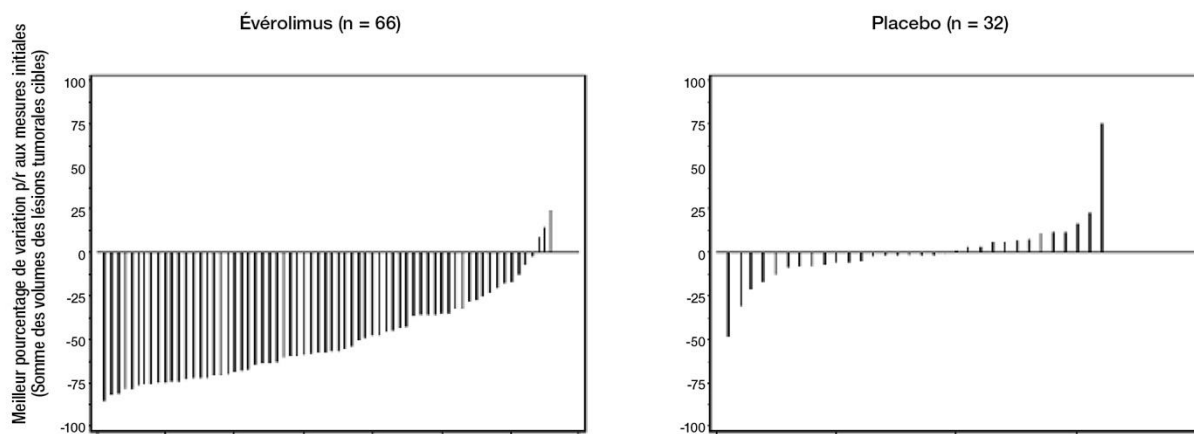


**Figure 10. Graphique en forêt illustrant la réponse de l'angiomyolipome dans les divers sous-groupes (échantillon complet d'analyse) lors de l'analyse primaire.**

**Tableau 34 — Réponse de l'angiomyolipome**

	Analyse primaire			Analyse finale
	Évérolimus N = 79	Placebo N = 39	Valeur de <i>p</i>	Évérolimus N = 112
Taux de réponse de l'angiomyolipome <sup>a</sup> (%)	41,8	0	< 0,0001	58,0
IC <sub>95</sub> %	30,8 – 53,4	0,0 – 9,0		48,3 – 67,3

<sup>a</sup> Selon une lecture radiologique centrale indépendante.



- 1 Selon une lecture radiologique centrale indépendante.
- 2 Ne font pas partie de ce graphique les patients chez qui le meilleur pourcentage de variation (somme des volumes des lésions tumorales cibles) n'était pas disponible ainsi que les patients ayant présenté une réponse globale de l'angiomyolipome non évaluable.

**Figure 11. Courbes 3D de régression des angiomyolipomes : meilleur pourcentage de variation par rapport aux mesures initiales (échantillon complet d'analyse)<sup>1,2</sup> lors de l'analyse primaire.**

Une progression a été observée chez 3,8 % (3/79) des patients du groupe sous évérolimus lors de l'analyse primaire, alors que cette proportion s'est élevée à 20,5 % (8/39) chez les patients du groupe sous placebo. L'évérolimus a été associé à un prolongement statistiquement significatif du temps écoulé avant la progression des angiomyolipomes (RRI : 0,08; IC<sub>95</sub> % : 0,02 – 0,37;  $p < 0,0001$ ). Le temps médian écoulé avant la progression des angiomyolipomes a été de 11,4 mois dans le groupe sous placebo et n'a pas été atteint dans le groupe sous évérolimus.

Au moment de l'analyse finale, le taux de réponse globale des angiomyolipomes avait, dans le meilleur des cas, atteint 58,0 % (IC<sub>95</sub> % : 48,3 – 67,3). Le temps médian écoulé avant la progression des angiomyolipomes n'a pas été atteint. Une progression des angiomyolipomes a été observée chez 14,3 % (16/112) des patients. Le taux d'absence de progression des angiomyolipomes à 24 et à 48 mois a été estimé à respectivement 91,6 % (IC<sub>95</sub> % : 84,0 % – 95,7 %) et 83,1 % (IC<sub>95</sub> % : 73,4 % – 89,5 %). Aucun cas de néphrectomie liée à la présence d'angiomyolipomes n'a été signalé durant l'étude chez les patients traités par l'évérolimus, et seul un cas d'embolisation rénale a eu lieu.

Au moment l'analyse primaire, le traitement par l'évérolimus avait entraîné une amélioration de la réponse des lésions cutanées ( $p = 0,0002$ ), le taux de réponse partielle s'établissant à 26,0 % (20/77) dans le groupe sous évérolimus et à 0 % (0/37) dans celui sous placebo. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse globale avait atteint 68,2 % (IC<sub>95</sub> % : 58,5 % – 76,9 %).

#### **ASCG associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville**

## Étude M2301 (EXIST-1)

**Tableau 35 — Résumé des données démographiques dans les essais 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 médian (min.-max.)	Sexe (n [%])
M2301 (EXIST-1)	Étude multicentrique de phase III à double insu et à répartition aléatoire visant à comparer les effets de l'évérolimus avec ceux d'un placebo chez 117 patients atteints d'ASCG associé à la STB. Les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1, les uns devant recevoir l'évérolimus, les autres, un placebo.	Les patients randomisés dans le groupe de traitement ont reçu une dose initiale d'évérolimus de 4,5 mg/m <sup>2</sup> par jour, ajustée ensuite au besoin, selon la tolérance du patient, de manière à ce que les concentrations minimales se maintiennent entre 5 et 15 ng/mL.  La durée médiane du traitement à l'insu a été de 52,2 (24 – 89) semaines chez les patients sous évérolimus et de 46,6 (14 – 88) semaines chez les patients sous placebo.	n = 117  Évérolimus (n = 78)  Placebo (n = 39)  <b>Race (n [%])</b>  Caucasiens : 109 (93,2 %)  Noirs : 4 (3,4 %)  Autres : 3 (2,6 %)	<b>Âge moyen</b> Évérolimus : 10,1 ans Placebo : 10,3 ans  Plage : 0,8 – 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 d'ASCG mesurant 1 cm ou plus dans son diamètre le plus long à l'IRM (selon une lecture radiologique locale), ainsi

qu'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : croissance tumorale sur la foi de mesures sérielles, nouvelle lésion d'ASCG mesurant 1 cm ou plus dans son diamètre le plus long ou apparition ou aggravation d'une hydrocéphalie. Les patients que la répartition aléatoire avait placés dans le groupe de traitement ont reçu une dose initiale d'évérolimus de 4,5 mg/m<sup>2</sup> par jour, laquelle a ensuite été ajustée au besoin, selon la tolérance du patient, afin que les concentrations minimales d'évérolimus atteignent 5 à 15 ng/mL et se maintiennent à ce niveau.

Le paramètre d'efficacité principal de l'essai était le taux de réponse de l'ASCG, déterminé d'après une lecture radiologique centrale indépendante. L'analyse du taux de réponse de l'ASCG s'est limitée à la période de traitement à l'insu, qui s'est terminée 6 mois après la répartition aléatoire du dernier patient. Une stratification a été effectuée en fonction de l'utilisation (oui/non) d'un antiépileptique inducteur d'enzymes 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 constituait un paramètre exploratoire.

**Tableau 36 — Caractéristiques de la maladie**

Caractéristiques de la maladie	Évérolimus N = 78 n (%)	Placebo N = 39 n (%)	Total N = 117 n (%)
<b>Nombre de lésions cibles (ASCG)</b>			
ASCG bilatéral	63 (80,8)	30 (76,9)	93 (79,5)
≥ 2	36 (46,2)	14 (35,9)	50 (42,7)
<b>IRM cérébrale</b>			
Croissance tumorale dans la surface inférieure du ventricule	19 (24,4)	11 (28,2)	30 (25,6)
Signes d'envahissement profond du parenchyme	8 (10,3)	3 (7,7)	11 (9,4)
Signes radiographiques d'hydrocéphalie	8 (10,3)	0 (0,0)	8 (6,8)
<b>Affection de la peau et des tissus sous-cutanés</b>			
Présence d'au moins une lésion cutanée	72 (92,3)	38 (97,4)	110 (94,0)
<b>Antécédents de chirurgie liée à l'ASCG</b>	6 (7,7)	2 (5,1)	8 (6,8)

<sup>a</sup> Les patients de race mixte ont été classés dans la catégorie « Autres ».

Les résultats montrent la supériorité de l'évérolimus sur le placebo relativement au paramètre d'évaluation principal, à savoir la meilleure réponse globale de l'ASCG ( $p < 0,0001$ ) ([Tableau 37](#)). Au moment de l'analyse, toutes les réponses de l'ASCG étaient en cours et la durée médiane de la réponse était de 5,3 mois (intervalle de 2,1 à 8,4 mois).

Les patients traités initialement par le placebo ont pu traverser dans le groupe de traitement par l'évérolimus dès lors que l'ASCG se fut mis à progresser ou que l'on eut reconnu la supériorité de l'évérolimus par rapport au placebo. Tous les patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus ont été suivis jusqu'à l'interruption du traitement ou jusqu'à ce que l'étude eût pris fin. Au moment de l'analyse finale, la durée médiane pendant laquelle ces patients avaient été exposés à l'évérolimus s'élevait à 204,9 semaines (intervalle de 8,1 à 253,7). Le meilleur taux de réponse globale de l'ASCG était alors passé à 57,7 % (IC<sub>95</sub> % : 47,9 – 67,0 ) ([Tableau 37](#)).

**Tableau 37 — Réponse de l'ASCG (Étude EXIST-1)**

Analyse primaire <sup>3</sup>				Analyse finale <sup>4</sup>
	Évérolimus N = 78	Placebo N = 39	Valeur de p	Évérolimus
Taux de réponse de l'ASCG <sup>1,2</sup> (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
IC <sub>95</sub> %	24,2 – 46,2	0,0 – 9,0		47,9 – 67,0

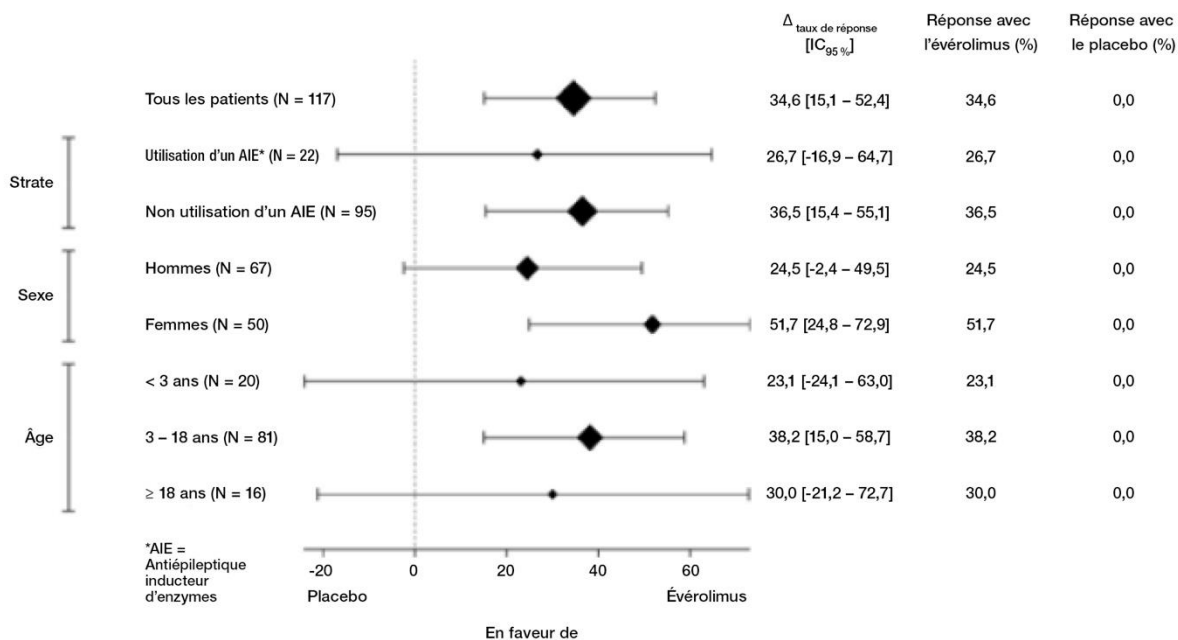
<sup>1</sup> Selon une lecture radiologique centrale indépendante.

<sup>2</sup> Les réponses de l'ASCG ont été confirmées par un balayage supplémentaire. La réponse a été définie selon les critères suivants : diminution  $\geq 50$  %, par rapport aux mesures initiales, de la somme des volumes des lésions d'ASCG, plus 1) absence d'aggravation non équivoque de lésions d'ASCG non-cibles, 2) absence d'un nouvel ASCG de  $\geq 1$  cm dans son diamètre le plus long, 3) absence d'apparition ou d'aggravation d'une hydrocéphalie.

<sup>3</sup> Analyse primaire pour la période de traitement à double insu.

<sup>4</sup> L'analyse finale comprend les patients passés du groupe placebo au groupe évérolimus, et pour lesquels la durée médiane de l'exposition à l'évérolimus s'est élevée à 204,9 semaines.

Au moment de l'analyse primaire, les effets du traitement étaient uniformes dans tous les sous-groupes évalués (c.-à-d. utilisation ou non d'un antiépileptique inducteur d'enzymes, sexe, âge et race) ([Figure 12](#)).



**Figure 12. Graphique en forêt illustrant la réponse de l'ASCG dans les divers sous-groupes lors de l'analyse primaire.**

Une diminution manifeste du volume de l'ASCG a été observée au cours des 12 premières semaines de traitement à double insu par l'évérolimus; en effet, le volume de la lésion avait alors diminué de > 50 % chez 29,7 % (22/74) des patients, et 73,0 % des patients présentaient une réduction de ≥ 30 %. À la semaine 24, 41,9 % (31/74) des patients présentaient une réduction de ≥ 50 % du volume de leur ASCG, proportion s'élevant à 78,4 % pour les cas de réduction ≥ 30 %.

S'étant manifestée dès après 12 semaines de traitement, la réponse tumorale observée chez les patients de la population traitée par l'évérolimus (N = 111) — comprenant les transferts du groupe placebo — s'est maintenue au fil du temps. Ainsi, à la semaine 192 après le début du traitement par l'évérolimus, la proportion de patients chez lesquels le volume de l'ASCG accusait une réduction d'au moins 50 % ou d'au moins 30 % se chiffrait à respectivement 62,1 % (41/66) et 77,3 % (51/66).

Durant la phase de traitement à double insu de l'étude, seuls des patients du groupe placebo (15,4 %) ont présenté une progression. Sur les 111 patients traités par l'évérolimus, 13 cas (11,7 %) de progression ont été documentés à la fin de la période de suivi.

L'évérolimus a produit une amélioration de la réponse des lésions cutanées, le taux de réponse s'étant établi à 41,7 % chez les patients sous évériolimus, comparativement à 10,5 % chez les patients sous placebo. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse des lésions cutanées avait atteint 58,1 % (IC<sub>95%</sub> : 48,1 – 67,7).



Au moment de l'analyse primaire, seuls les patients du groupe sous évérolimus présentaient une réponse quant à l'angiomyolipome rénal (n/N : 16/30; 53,3 %; IC<sub>95</sub> % : 34,3 – 71,7). Représentant la meilleure réponse globale par eux obtenue, une réduction d'au moins 50 % de la somme des volumes des angiomyolipomes a été observée au moment de l'analyse finale chez 30 (73,2 %; IC<sub>95</sub> % : 57,1 – 85,8) des 41 patients souffrant de STB/ASCG et présentant un angiomyolipome rénal au début du traitement par l'évérolimus.

Pendant toute la durée de l'étude, aucun patient n'a dû subir d'intervention chirurgicale en raison de l'ASCG.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimé d'évérolimus à 10 mg — TEVA-EVEROLIMUS (Teva Canada Limitée) et AFINITOR® (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) — mesurés lors d'une étude de bioéquivalence pivot croisée à trois variables indépendantes menée à l'insu chez 47 sujets de sexe masculin et de sexe féminin en bonne santé ayant reçu à jeun une dose unique de 1 × 10 mg après répartition aléatoire.

<b>Évérolimus</b> (1 × 10 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	443,86 459,13 (25,2)	454,14 468,57 (23,7)	97,7	92,8 – 102,9
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	507,83 525,78 (25,6)	519,68 537,18 (24,9)	97,7	92,9 – 102,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	62,07 64,13 (24,0)	65,17 67,65 (26,4)	95,2	90,1 – 100,7
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,00 (0,50 – 3,10)	1,00 (0,50 - 2,50)		
t <sub>½</sub> <sup>ψ</sup> (h)	27,42 (12,8)	27,42 (14,2)		

\* Comprimés TEVA-EVEROLIMUS (évérolimus) à 10 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>†</sup> Comprimés AFINITOR® (évérolimus) à 10 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement.

<sup>ψ</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Les résultats des études de biodisponibilité comparative effectuées sur des comprimés TEVA-EVEROLIMUS à 10 mg où le médicament a été administré à jeun ou après un repas à haute teneur en calories et riche en matières grasses indiquent que l'effet de la nourriture sur les comprimés TEVA-EVEROLIMUS est comparable à celui du produit de référence canadien.

## 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 menées chez le rat et la souris ont montré que le médicament administré par voie orale est associé à un potentiel de toxicité aiguë faible. Aucun décès ni effet toxique grave n'ont été observés chez la souris ou le rat après l'administration d'une dose orale unique de 2000 mg/kg (test d'établissement des limites). Le fait que la toxicité orale aiguë soit faible 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 menées chez la souris, le rat, le pourceau miniature et le singe. La première a duré 13 semaines tandis que les trois autres se sont échelonnées sur une période pouvant aller jusqu'à respectivement 26, 4 et 52 semaines. Le choix du singe comme animal n'appartenant pas à l'ordre des rongeurs provient du fait qu'une intolérance gastro-intestinale a été observée chez le chien au cours de l'étude sur l'augmentation de la dose orale d'évérolimus, interdisant ainsi l'utilisation de cette espèce lors de traitements de longue durée. Des observations comparables ont été signalées avec la rapamycine chez cette espèce.

En résumé, les principaux organes cibles étaient l'appareil reproducteur (dégénérescence tubulaire testiculaire, diminution de la quantité de spermatozoïdes dans les épидидymes et atrophie utérine) chez les mâles et les femelles de plusieurs espèces; les poumons (augmentation du nombre de macrophages alvéolaires) chez le rat et la souris; et les yeux (opacités siégeant au niveau des lignes de suture antérieures du cristallin), chez le rat seulement. Des atteintes rénales mineures ont été observées chez le rat (exacerbation, liée à l'âge, du dépôt de 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 observé chez le singe et le pourceau miniature.

L'évérolimus semble avoir provoqué une exacerbation spontanée d'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). Ces effets ont généralement été observés à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs à la plage d'exposition thérapeutique, sauf chez le rat,

espèce chez laquelle ils se sont produits à une exposition plus faible en raison d'une distribution tissulaire importante.

### **Carcinogénicité**

Aucun potentiel oncogène n'a été observé par suite de l'administration, jusqu'à 2 ans durant, d'évérolimus à des doses entraînant chez la souris et le rat une exposition équivalant à respectivement 3,9 et 0,2 fois celle produite en clinique par l'administration d'une dose quotidienne de 10 mg.

### **Génotoxicité**

L'évaluation de divers paramètres pertinents lors d'études sur la génotoxicité de l'évérolimus n'a fait ressortir aucun signe d'activité clastogène ou mutagène.

### **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

Au cours d'une étude sur la fécondité menée chez le rat mâle, l'administration de doses de  $\geq 0,5$  mg/kg a affecté la morphologie des testicules, et l'administration de 5 mg/kg a entraîné une diminution de la motilité et de la numération des spermatozoïdes, ainsi que des taux de testostérone plasmatique. Dans les deux cas, ces doses se situaient dans la plage d'exposition thérapeutique (soit respectivement 52 ng•h/mL et 414 ng•h/mL comparativement aux 560 ng•h/mL produits par l'administration de 10 mg/jour chez l'être humain) et ont entraîné une baisse de la fécondité des mâles. Des signes indiquent que ces altérations étaient réversibles. La fécondité des femelles n'a pas été altérée, mais l'évérolimus a franchi la barrière placentaire et s'est avéré toxique pour le produit de conception.

Chez la rate, l'évérolimus a provoqué des effets toxiques chez l'embryon et le fœtus à une exposition générale inférieure à l'exposition thérapeutique, effets qui se sont manifestés sous la forme d'une mortalité et d'une réduction du poids du fœtus. Une augmentation de la fréquence des variantes squelettiques et des malformations du squelette (p. ex. fente sternale) a été observée aux doses de 0,3 et 0,9 mg/kg. Chez le lapin, l'augmentation des résorptions tardives a témoigné de l'embryotoxicité du composé. Chez le rat, les effets de l'évérolimus sur le développement prénatal et postnatal se sont limités à une légère modification du poids et de la survie de la première génération (F1) à des doses  $\geq 0,1$  mg/kg et n'ont révélé aucun potentiel toxique particulier.

### **Toxicité chez les jeunes animaux**

Au cours d'une étude sur l'effet de l'évérolimus sur le développement de jeunes rats, l'administration de doses orales d'évérolimus de 0,15, 0,5 et 1,5 mg/kg du 7<sup>e</sup> au 70<sup>e</sup> jour du postpartum, suivie de périodes de rétablissement de 13 et de 26 semaines, a entraîné des effets toxiques généraux à toutes les doses, notamment une diminution du gain pondéral absolu et de la consommation de nourriture et un retard dans l'atteinte de certains repères de l'évaluation

du développement. Ces effets se sont tous résorbés à l'arrêt du traitement, soit complètement, soit partiellement. Il ne semble pas que les jeunes animaux soient plus ou moins sensibles que les animaux adultes aux effets indésirables de l'évérolimus, sauf peut-être en ce qui a trait aux effets spécifiques du rat touchant le cristallin (auxquels les jeunes semblaient plus vulnérables). Chez le jeune singe (d'environ 1 an), l'administration orale d'évérolimus pendant 4 semaines à des doses allant jusqu'à 0,5 mg/kg n'a pas entraîné d'effet toxique significatif.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

1. Monographie d'AFINITOR®, Comprimés de ,5 mg, 5 mg et 10 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 200814, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (30 novembre 2021).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

### VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PrTEVA-EVEROLIMUS

#### Comprimés d'évérolimus

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-EVEROLIMUS**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-EVEROLIMUS**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par TEVA-EVEROLIMUS ne doit être prescrit et pris en charge que par un professionnel de la santé expérimenté dans :
  - l'utilisation des anticancéreux;
  - le traitement de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).
- Considérations s'appliquant aux patients qui prennent TEVA-EVEROLIMUS pour le traitement d'un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la STB.
  - Votre professionnel de la santé surveillera vos taux sanguins d'évérolimus durant le traitement.
  - La durée idéale du traitement n'est pas connue.
  - Il est possible que la maladie récidive après la fin du traitement par TEVA-EVEROLIMUS.
  - Il existe un risque de retard du développement ou de la puberté chez les patients qui prennent de l'évérolimus.
  - TEVA-EVEROLIMUS ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans) qui ont des problèmes hépatiques.
  - **Risque d'erreur de médicament** : TEVA-EVEROLIMUS et les comprimés d'évérolimus pour suspension orale ne sont pas interchangeables. Les doses et le mode d'administration de ces deux médicaments ne sont pas les mêmes. La prise de comprimés d'évérolimus pour suspension orale au lieu de TEVA-EVEROLIMUS pourrait entraîner davantage d'effets secondaires ou se solder par des effets thérapeutiques insatisfaisants.
- Considérations s'appliquant aux patients qui prennent TEVA-EVEROLIMUS pour le traitement d'un angiomyolipome rénal associé à la STB.
  - Le moment le plus propice pour amorcer le traitement et la durée idéale de ce dernier sont inconnus.
  - L'évérolimus peut provoquer une aménorrhée secondaire durant le traitement,

c'est-à-dire une interruption des règles chez les femmes qui prennent ce médicament.

- TEVA-EVEROLIMUS peut provoquer des effets secondaires graves tels que :
  - **Problèmes pulmonaires** – TEVA-EVEROLIMUS peut causer :
    - **une pneumopathie non infectieuse** (inflammation des poumons)
    - **une pneumopathie interstitielle** (inflammation des poumons ou présence de tissu cicatriciel dans les poumons)

Ces problèmes peuvent être mortels. En cas d'apparition ou d'aggravation de problèmes pulmonaires, communiquez avec professionnel de la santé **immédiatement**.

- **Infections** – TEVA-EVEROLIMUS peut augmenter la susceptibilité aux infections. Certaines infections se sont soldées par le décès chez des adultes et des enfants. La moindre infection doit être traitée et doit avoir complètement guéri avant le début d'un traitement par TEVA-EVEROLIMUS. Si vous présentez des signes d'infection pendant votre traitement par TEVA-EVEROLIMUS, informez-en votre professionnel de la santé **immédiatement**.
- **Insuffisance rénale** (problèmes rénaux) – Des cas d'insuffisance rénale (dont certains étaient graves) ont été signalés chez des patients recevant de l'évérolimus. Certains de ces cas ont entraîné le décès. Votre professionnel de la santé surveillera votre fonction rénale avant que vous ne commenciez à prendre TEVA-EVEROLIMUS, puis périodiquement pendant le traitement.

Pour en savoir davantage sur ces effets et sur les autres effets secondaires, reportez-vous au tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous.

### À quoi TEVA-EVEROLIMUS sert-il?

TEVA-EVEROLIMUS est utilisé pour traiter :

- Les femmes adultes atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif :
  - ménopausées; et
  - chez lesquelles le létrozole ou l'anastrole ne parviennent plus à maîtriser la maladie.En pareil cas, TEVA-EVEROLIMUS est administré avec un médicament appelé *exémestane*.
- Les adultes atteints d'un type de cancer du pancréas appelé *tumeur neuroendocrine du pancréas* (TNEP), lorsque celle-ci ne peut être traitée par chirurgie. Chez ces patients, la maladie est :
  - avancée, ou
  - s'est propagée au-delà du pancréas, ou
  - s'est aggravée au cours des 12 derniers mois.
- Les adultes atteints d'un type de cancer appelé *tumeur neuroendocrine (TNE) d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire*. Dans le cas de ces patients, la maladie :

- ne peut être traitée chirurgicalement,
  - est avancée ou s'est propagée au-delà du tube digestif ou des poumons, et
  - a progressé.
- Les adultes atteints d'un cancer métastatique du rein, c'est-à-dire d'un cancer dont les cellules ont envahi d'autres parties de l'organisme malgré l'administration antérieure de sunitinib ou de sorafénib.
  - Les adultes atteints d'un angiomyolipome rénal, tumeur rénale liée à une maladie génétique appelée *sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)*. Ces patients n'ont pas besoin d'être opérés immédiatement.
  - Les enfants (d'un an ou plus) et les adultes atteints d'un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG), tumeur du 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. Ces patients n'auront d'ailleurs pas besoin d'une chirurgie immédiate.

#### **Comment TEVA-EVEROLIMUS agit-il?**

TEVA-EVEROLIMUS contient un ingrédient actif — l'évérolimus — qui agit en bloquant une enzyme spécifique impliquée dans la croissance, la division et la survie des cellules cancéreuses. TEVA-EVEROLIMUS peut aider à :

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

#### **Quels sont les ingrédients de TEVA-EVEROLIMUS?**

Ingrédient médicamenteux : Évérolimus

Ingrédients non médicamenteux : Butylhydroxytoluène, crospovidone, hypromellose, lactose anhydre, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

#### **TEVA-EVEROLIMUS est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés : 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

#### **Vous ne devez pas prendre TEVA-EVEROLIMUS si :**

- Vous êtes allergique :
  - à l'évérolimus ou à tout autre ingrédient de TEVA-EVEROLIMUS;
  - au sirolimus;
  - au temsirolimus.
- Vous faites des crises d'épilepsie (quel qu'en soit le type) différentes de celles causées par la STB.

**Avant de prendre TEVA-EVEROLIMUS, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :**

- prenez d'autres médicaments;
- vous avez des problèmes de foie ou avez déjà souffert d'une maladie du foie;
- avez une infection. Le traitement par TEVA-EVEROLIMUS ne pourra débuter que lorsque toute infection aura été traitée et sera complètement guérie.
- avez déjà souffert d'une hépatite B, car le traitement par TEVA-EVEROLIMUS pourrait réactiver cette infection;
- êtes sur le point de subir une chirurgie ou en avez déjà subi une, ou si vous présentez une plaie chirurgicale qui n'a pas encore cicatrisé. TEVA-EVEROLIMUS pourrait nuire à la guérison d'une telle plaie.
- avez reçu ou êtes sur le point de recevoir une radiothérapie;
- avez des problèmes rénaux;
- êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous planifiez une grossesse.

#### **Autres mises en garde à connaître**

**TEVA-EVEROLIMUS peut provoquer de graves effets secondaires tels que :**

- **Diabète, aggravation du diabète ou hyperglycémie :** L'évérolimus, ingrédient actif de TEVA-EVEROLIMUS, peut entraîner une hausse du taux de sucre dans le sang, y compris le diabète de type 2. Votre professionnel de la santé vérifiera donc votre taux de sucre sanguin avant que vous ne commenciez à prendre TEVA-EVEROLIMUS, puis périodiquement par la suite. Si vous prenez d'autres médicaments, cette surveillance pourrait devoir être plus fréquente. Si vous souffrez de diabète, vous devez surveiller votre glycémie de près pendant le traitement par TEVA-EVEROLIMUS.
- **Stomatite (ulcères buccaux) :** Il se peut que des ulcères buccaux se forment pendant le traitement par TEVA-EVEROLIMUS. La stomatite survient surtout au cours des 8 premières semaines du traitement. Si cela vous arrive, vous devrez peut-être traiter ce problème à l'aide d'un bain de bouche ou d'un gel. Certains bains de bouche ou gels peuvent aggraver la stomatite. Consultez votre professionnel de la santé avant d'en essayer un.
- **Problème de saignement :** Certains patients recevant de l'évérolimus ont signalé des problèmes de saignement, tels entre autres :
  - **Hémoptysie** (présence de sang dans les expectorations)
  - **Hématurie** (présence de sang dans l'urine)
  - **Hémorragie gastro-intestinale** (saignement dans une partie ou une autre du tube digestif, soit entre la bouche et l'anus)
  - **Hémorragie cérébrale** (saignement dans le cerveau)



De tels saignements se sont parfois avérés mortels. Le risque de problèmes de saignement est plus élevé en cas d'antécédents de troubles hémorragiques ou de prise de médicaments qui :

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

Si vous présentez des signes de saignement pendant le traitement, cessez de prendre TEVA-EVEROLIMUS et consultez votre professionnel de la santé **immédiatement**.

- **Rhabdomyolyse** (dégradation de muscle endommagé) : Certains cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients sous évérolimus. Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de signes de rhabdomyolyse durant votre traitement par TEVA-EVEROLIMUS. Si vous présentez des symptômes de rhabdomyolyse pendant le traitement, cessez de prendre TEVA-EVEROLIMUS et consultez votre professionnel de la santé **immédiatement**.
- **Sensibilisation aux rayonnements et rappel radiologique** (réaction grave dans la région irradiée) : De graves réaction à la radiothérapie ont été observées chez certains patients sous évérolimus. Ces réactions se manifestent pendant la radiothérapie ou peu de temps après. Si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous, faites-en part à votre professionnel de la santé :
  - Vous avez reçu des traitements de radiothérapie dans le passé.
  - Vous suivez actuellement une radiothérapie.
  - Vous suivrez une radiothérapie prochainement.

Pour en savoir davantage sur ces effets et sur les autres effets secondaires, reportez-vous au tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous.

**Vaccination** : Les patients qui prennent TEVA-EVEROLIMUS doivent éviter :

- de recevoir des vaccins vivants;
- tout contact étroit avec une personne ayant reçu un vaccin vivant.

Avant de commencer son traitement par TEVA-EVEROLIMUS, votre enfant devra avoir reçu tous les vaccins prévus dans le programme de vaccination des enfants.

**Fécondité** : TEVA-EVEROLIMUS peut nuire à la capacité de tomber enceinte ou, chez les hommes, de concevoir un enfant. Certaines femmes sous évérolimus ont cessé d'avoir leurs règles. Dans le cas des patients de sexe masculin, on a signalé certains cas de :

- taux inhabituel d'hormones sexuelles nécessaire à la production des spermatozoïdes;
- absence de spermatozoïdes.

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

### **Grossesse**

- TEVA-EVEROLIMUS peut être nocif pour l'enfant à naître.

- Vous devez employer une méthode de contraception hautement efficace pendant toute la durée du traitement par TEVA-EVEROLIMUS et jusqu'à 8 semaines au moins après la prise de la dernière dose.
- Continuez à utiliser ce moyen de contraception même si vous avez cessé d'avoir vos règles. En effet, même s'il est possible que vous n'ayez plus de règles pendant le traitement par TEVA-EVEROLIMUS, une grossesse pourrait toujours survenir.
- Les patientes qui n'ont pas encore eu leurs premières règles doivent elles aussi utiliser un moyen de contraception efficace.
- Consultez votre professionnel de la santé si :
  - vous devenez enceinte;
  - vos règles sont irrégulières ou tardent;
  - vous n'avez plus vos règles.

**Allaitement** : Il est possible que TEVA-EVEROLIMUS se retrouve dans le lait maternel et soit nocif pour un bébé nourri au sein. Abstenez-vous d'allaiter ainsi votre bébé :

- pendant le traitement par TEVA-EVEROLIMUS;
- pendant les deux semaines suivant la date où vous avez pris votre dernière dose de TEVA-EVEROLIMUS.

Demandez à votre professionnel de la santé comment nourrir votre bébé pendant cette période.

**Bilans de santé et analyses** : Des tests de sangs seront effectués avant que votre traitement par TEVA-EVEROLIMUS ne débute, puis périodiquement par la suite. Ces analyses serviront à :

- déterminer la quantité de cellules sanguines dans votre organisme;
- vérifier que votre foie et vos reins fonctionnent comme il faut;
- mesurer vos taux d'électrolytes;
- déterminer la quantité de cholestérol ou de triglycérides (une sorte de lipides) contenus dans votre sang;
- mesurer votre glycémie.

Selon les résultats de ces analyses, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose de TEVA-EVEROLIMUS, suspendre votre traitement temporairement ou y mettre fin définitivement.

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

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

Il se peut que le développement neurologique de votre enfant fasse aussi l'objet d'une surveillance, conformément aux lignes directrices sur la prise en charge de la STB.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-EVEROLIMUS :**

- Kétoconazole, itraconazole, voriconazole, fluconazole – utilisés pour le traitement des infections fongiques.
- Clarithromycine, télithromycine, érythromycine – utilisées pour le traitement des infections bactériennes.
- Rifampicine, rifabutine – utilisées pour le traitement des infections bactériennes, principalement de la tuberculose.
- Millepertuis – plante médicinale utilisée principalement contre la dépression.
- Phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, clobazam – utilisés pour le traitement des convulsions et de l'épilepsie.
- Ritonavir, amprénavir, fosamprénavir, éfavirenz, névirapine, atazanavir, nelfinavir – utilisés pour le traitement des infections virales, du VIH principalement.
- Vérapamil, diltiazem – utilisés pour le traitement des affections cardiaques ou de l'hypertension.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) – utilisés pour le traitement de l'hypertension et des autres problèmes cardiovasculaires.
- Statines, p ex. atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine – utilisées pour maîtriser les taux sanguins de cholestérol.
- Cyclosporine – utilisée pour déprimer le système immunitaire.
- Aprépitant – utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements.
- Midalozam – utilisé pour produire l'endormissement et la somnolence.
- Pimozide – utilisé pour le traitement des troubles mentaux.
- Quinidine – utilisée pour le traitement de certains types de battements cardiaques irréguliers.
- Ergotamine – utilisée pour le traitement des migraines et des céphalées.

TEVA-EVEROLIMUS peut augmenter la vulnérabilité aux infections. Par conséquent, ne vous faites pas vacciner au moyen de vaccins vivants pendant votre traitement par TEVA-EVEROLIMUS, et évitez tout contact étroit avec des personnes ayant reçu de tels vaccins.

Le pamplemousse, la carambole et les oranges de Séville peuvent nuire à l'action de TEVA-EVEROLIMUS. Vous devez donc éviter la consommation de ces fruits ou de leur jus ainsi que de tout aliment qui en contient pendant le traitement.

### **Utilisation du médicament**

**Les comprimés TEVA-EVEROLIMUS et les comprimés d'évérolimus pour suspension orale ne sont pas interchangeables. Vous devez donc vous assurer de prendre ceux qui vous ont été prescrits. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé. À moins**

**d'indications contraires de la part de votre professionnel de la santé, ne passez pas d'une préparation à l'autre.**

- Prenez TEVA-EVEROLIMUS en suivant scrupuleusement les directives de votre professionnel de la santé.
- Prenez vos comprimés à la même heure ou presque chaque jour (le matin de préférence).
- Prenez-les avec ou sans aliments, de la même façon chaque fois, c'est-à-dire soit à jeun, soit avec de la nourriture.
- Avalez-les entiers, avec un verre d'eau. Vous ne devez ni les mâcher, ni les écraser, sans quoi leur absorption dans votre organisme pourrait en être affectée.

### **Dose habituelle**

La dose de TEVA-EVEROLIMUS qui vous sera prescrite dépendra :

- du type de maladie dont vous souffrez;
- des autres maladies que vous avez, le cas échéant;
- 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 indiquera la quantité de comprimés TEVA-EVEROLIMUS que vous devez prendre par jour.

Continuez à les prendre pendant toute la durée prescrite par votre professionnel de la santé.

### **Surdosage**

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous prenez soin avez pris une dose trop élevée de TEVA-EVEROLIMUS, communiquez immédiatement avec votre 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 avez oublié de prendre une dose de TEVA-EVEROLIMUS,

- prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf s'il est écoulé 6 heures ou plus depuis le moment où ou auriez dû la prendre;
- s'il y a déjà plus de 6 heures que vous auriez dû prendre votre dose, laissez tomber la dose oubliée et prenez la prochaine le lendemain, à votre heure habituelle. Ne prenez pas deux doses de TEVA-EVEROLIMUS à la fois pour tenter de vous rattraper.

### **Effets secondaires possibles de TEVA-EVEROLIMUS**

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de MÉDICAMENT.  
Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin.

Comme tous les médicaments, TEVA-EVEROLIMUS peut causer des effets secondaires.

En voici certains :

- Sécheresse buccale
- Enflure ou saignement des gencives
- Douleur à la mâchoire
- Vomissements
- Difficulté à avaler
- Brûlures d'estomac
- Douleur abdominale
- Inflammation de l'estomac ou des intestins
- Flatulence
- Constipation
- Diarrhée
- Fièvre
- Frissons
- Rhume ordinaire
- Mal de gorge
- Sensation d'être malade
- Perte d'appétit
- Retard de cicatrisation des coupures et des plaies
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Mal de dents
- Problèmes de sinus
- Perte de poids
- Déshydratation
- Mal de dos
- Douleurs articulaires
- Douleur aux bras ou aux jambes
- Douleur ou spasmes musculaires
- Migraine
- Étourdissements
- Altération du goût
- Maux de tête
- Troubles du sommeil
- Modification du comportement
- Toux
- Saignements de nez

- Écoulement nasal
- Douleur à la bouche ou à la gorge
- Essoufflement
- Enflure des mains, des bras, des pieds, des chevilles, du visage ou d'autres parties du corps
- Sécheresse cutanée
- Rougeur cutanée
- Démangeaisons
- Éruptions cutanées
- Acné
- Picotements ou engourdissement de la peau
- Problèmes unguéaux (ongles)
- Perte de cheveux
- Douleur thoracique
- Hypertension artérielle
- Hémorroïdes
- Kystes devenant écailleux, croûteux ou durs sur la peau
- Taches, masses, bosses, ulcères ou grain de beauté anormaux ou d'apparition nouvelle sur la peau
- Bouffées de chaleur
- Surdité
- Conjonctivite
- Enflure des paupières
- Kyste ovarien

Si l'un de ces effets vous gène grandement, **informez-en votre professionnel de la santé**.

TEVA-EVEROLIMUS peut fausser les résultats des tests de sang. Votre professionnel de la santé vous fera passer des tests de sang avant que votre traitement par TEVA-EVEROLIMUS ne débute, puis périodiquement par la suite. Si les résultats sont anormaux et que vous avez besoin d'un traitement pour y remédier, il vous le fera savoir.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Anémie, �rythroblastop�nie chronique acquise</b> (diminution du nombre de globules rouges) : Fatigue, perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, pâleur de la peau, essoufflement, faiblesse, maux de tête, étourdissements.		√	
<b>Leucopénie, lymphopénie, neutropénie</b> (baisse du nombre de globules blancs) : Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleur, et symptômes pseudo-		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le
grippaux.		
<b>Pneumopathie non infectieuse</b> (inflammation du tissu pulmonaire) : Essoufflement, toux, fatigue, perte d'appétit, perte de poids involontaire.		√
<b>Stomatite</b> (ulcères buccaux, rougeur et enflure de la muqueuse tapissant l'intérieur de la bouche)	√	
<b>FRÉQUENT</b>		
<b>Insuffisance respiratoire aiguë</b> : Bleuissement de la peau, des lèvres et des ongles, somnolence, battements cardiaques irréguliers, évanouissement, aggravation soudaine de l'essoufflement.		√
<b>Réaction allergique</b> : Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.		√
<b>Bronchospasme</b> (rétrécissement soudain des voies respiratoires) : Difficulté à respirer avec respiration sifflante et toux.		√
<b>Cellulite</b> (infection cutanée) : Douleur, sensibilité, enflure, rougeur cutanées.	√	
<b>Convulsions</b> : Crises d'épilepsie, spasmes, tremblements ou attaque.		√
<b>Dépression</b> (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver.		√
<b>Diabète, aggravation du diabète ou hyperglycémie</b> : Augmentation de la soif, mictions fréquentes, fatigue extrême ou manque d'énergie, peau sèche, maux de tête, vue brouillée, picotements ou engourdissement des mains ou des pieds.		√
<b>Lymphœdème</b> (accumulation de lymphes dans les tissus) : Enflure d'une partie ou de la totalité des bras (doigts compris) ou des jambes (orteils compris), sensation de lourdeur, restriction des mouvements, inconfort.	√	
<b>Infection de l'oreille</b> : Douleurs aux oreilles, manie de tirer sur les lobes	√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le
d'oreille, trouble du sommeil, baisse de l'ouïe, perte d'équilibre, fièvre, écoulement de liquide hors de l'oreille, maux de tête, perte d'appétit.		
<b>Insuffisance cardiaque</b> (pompage insuffisant de sang par le cœur) : Essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, réduction de la capacité à fournir un effort.		√
<b>Hémoptysie</b> : Présence de sang dans les expectorations.		√
<b>Zona</b> : Éruption cutanée formée d'ampoules qui se répartissent le long d'une bande de peau et qui sont remplies de liquide, démangeaisons.	√	
<b>Infection</b> : Fièvre et frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation de malaise général.	√	
<b>Pneumopathie interstitielle</b> (maladie caractérisée par l'inflammation et la cicatrisation anormale du tissu pulmonaire) : Essoufflement au repos, qui s'aggrave à l'effort, toux sèche.		√
<b>Insuffisance rénale</b> (problèmes de reins) : Confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, enflure du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, mictions moins fréquentes ou absentes, gain pondéral.	√	
<b>Érythrodysesthésie palmoplantaire</b> (aussi appelée syndrome main-pied) : Enflure ou rougeur de la paume des mains, callosités épaisses et ampoules siégeant sur les mains et la plante des pieds, picotements ou sensation de brûlure, sensation de tension dans la peau.	√	
<b>Épanchement pleural</b> (présence de liquide autour des poumons) : Douleur thoracique, respiration pénible ou douloureuse, toux.		√
<b>Pneumonite, embolie pulmonaire et syndrome respiratoire aigu</b> (problèmes pulmonaires ou respiratoires) : Toux, douleur thoracique, essoufflement.	√	
<b>Tachycardie</b> (battements cardiaques anormalement rapides)		√
<b>Thrombocytopénie</b> (diminution du nombre de plaquettes sanguines) : Ecchymoses (bleus) ou saignement plus long que d'habitude en cas de blessure; fatigue et faiblesse.		√



Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le
<b>Infection des voies urinaires</b> (infection de l'appareil urinaire, comprenant les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : Sensation de douleur ou de brûlure pendant la miction, mictions fréquentes, présence de sang dans les urines, douleur dans le bassin, urine très odorante, urine trouble.		√
<b>PEU FRÉQUENT</b>		
<b>Occlusion intestinale</b> (blocage d'une partie ou de la totalité de l'intestin grêle) : Crampes ou douleur abdominales, perte d'appétit, constipation, vomissements, défécation ou expulsion des gaz impossibles, enflure de l'abdomen.		√
<b>RARE</b>		
<b>Œdème de Quincke</b> (enflure du tissu sous-cutané) : Difficulté à respirer, enflure du visage, des mains et des pieds, des organes génitaux, de la langue et de la gorge; enflure du tube digestif entraînant diarrhée, nausées et vomissements.		√
<b>Thrombose veineuse profonde</b> (formation de caillots sanguins dans les veines profondes des jambes ou des bras) : Enflure, douleur; bras et jambes peuvent être rouges et chauds au toucher.		√
<b>Hémorragie gastro-intestinale</b> (saignement se produisant à un endroit ou l'autre du tube digestif, lequel s'étend de la bouche à l'anus) : Présence de sang dans les vomissements, selles noires et goudroneuses, présence de sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, basse pression, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements.		√
<b>Hématurie</b> (présence de sang dans l'urine) : Urines roses, rouges ou très foncées.		√
<b>Réactivation de l'hépatite B</b> (réapparition d'une ancienne infection virale du foie) : Fièvre, éruption cutanée, douleur et inflammation articulaires, fatigue, perte d'appétit, nausées, ictère (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.		√
<b>Hémorragie cérébrale</b> (saignement dans le cerveau) : Mal de tête intense et		√

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le
soudain, confusion, nausées et vomissements, convulsions, évanouissement.		
<b>Insuffisance hépatique</b> (dysfonctionnement grave du foie) : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (ictère), tendance aux saignements, œdème abdominal, désorientation mentale confusion, somnolence, coma.		√
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation de muscles endommagés) : Sensibilité musculaire, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, urine de couleur thé (rouge-brun).		√
<b>Septicémie et choc septique</b> (infection du sang) : Fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, oligurie ou anurie (urine peu abondante ou absence d'urine), tension artérielle basse, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides.	√	
<b>Modification des saignements vaginaux</b> : Augmentation ou diminution des saignements menstruels, microrragie (saignement vaginal léger), règles très espacées ou absentes.		√
<b>TRÈS RARE</b>		
<b>Sensibilisation aux rayonnements et rappel radiologique</b> (réaction grave dans la région irradiée) : - <b>Réactions cutanées graves</b> : Éruption cutanée, formation d'ampoules sur la peau, desquamation ou changement de couleur de la peau - <b>Pneumonite</b> (inflammation du tissu pulmonaire) : Essoufflement, pouvant s'accompagner de toux, de fièvre ou de frissons - <b>Œsophagite</b> (inflammation de l'œsophage) : Déglutition difficile ou douloureuse, douleur thoracique, brûlures d'estomac ou reflux gastrique		√
<b>Accident vasculaire cérébral</b> (saignement ou formation d'un caillot sanguin dans le cerveau) : Engourdissement, faiblesse ou picotement soudains touchant le visage, les bras ou les jambes, survenant le plus souvent d'un seul côté du corps, mal de tête soudain, vue brouillée, difficulté à parler ou à avaler, ou léthargie, étourdissement, évanouissement, vomissement, trouble de la		√

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le
compréhension, difficulté à marcher et perte d'équilibre.		

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration 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 courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Laisser le produit dans son emballage d'origine, afin de le protéger de la lumière et de l'humidité.

Ranger hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.

### Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-EVEROLIMUS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, 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>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 6 mars 2024