

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Everolimus EG 2,5 mg comprimés

Everolimus EG 5 mg comprimés

Everolimus EG 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2,5 mg: Chaque comprimé contient 2,5 mg d'évérolimus.

5 mg: Chaque comprimé contient 5 mg d'évérolimus.

10 mg: Chaque comprimé contient 10 mg d'évérolimus.

Excipient à effet notoire

2,5 mg: Chaque comprimé contient 66 mg de lactose.

5 mg: Chaque comprimé contient 131 mg de lactose.

10 mg: Chaque comprimé contient 262 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Les comprimés de 2,5 mg se présentent sous forme de comprimés plats, ovales, de couleur blanche à blanc cassé et portent l'inscription 'EVR' d'un côté et '2.5' de l'autre côté. Ils ont une longueur approximative de 10 mm et une largeur approximative de 4 mm.

Les comprimés de 5 mg se présentent sous forme de comprimés plats, ovales, de couleur blanche à blanc cassé et portent l'inscription 'EVR' d'un côté et '5' de l'autre côté. Ils ont une longueur approximative de 12 mm et une largeur approximative de 5 mm.

Les comprimés de 10 mg se présentent sous forme de comprimés plats, ovales, de couleur blanche à blanc cassé et portent l'inscription 'EVR' d'un côté et 'NAT' de l'autre côté. Ils ont une longueur approximative de 15 mm et une largeur approximative de 6 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs

Everolimus EG est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie après un traitement par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.

Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique

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

Tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire

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

Carcinome à cellules rénales

Everolimus EG est indiqué dans le traitement des patients atteints de carcinome à cellules rénales avancé, chez qui la maladie a progressé sous ou après un traitement ciblé anti-VEGF.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Everolimus EG doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de l'application des traitements anticancéreux.

Posologie

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

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

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

Ajustement de la posologie à cause d'effets indésirables

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

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

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

Effet indésirable	Sévérité¹	Adaptation de la posologie d'Everolimus EG
Pneumopathie non infectieuse	Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un Grade \leq 1. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
	Grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes à un Grade \leq 1. Envisager la reprise du traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Stomatite	Grade 2	Interruption temporaire de l'administration jusqu'à rétablissement à un Grade \leq 1. Réintroduire le traitement à la même dose. Si une stomatite de Grade 2 réapparaît, interrompre l'administration jusqu'à rétablissement à un Grade \leq 1. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 3	Interruption temporaire de l'administration jusqu'à rétablissement à un Grade \leq 1. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Autres toxicités non hématologiques (sauf événements métaboliques)	Grade 2	Si la toxicité est supportable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient insupportable, interruption temporaire de l'administration jusqu'à rétablissement à un Grade \leq 1. Réintroduire le traitement à la même dose. Si une toxicité de Grade 2 réapparaît, interrompre

		l'administration jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 3	Interruption temporaire de l'administration jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Envisager la reprise du traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Événements métaboliques (p. ex. hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 2	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
	Grade 3	Interruption temporaire de l'administration. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Thrombocytopénie	Grade 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Interruption temporaire de l'administration jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Réintroduire le traitement à la même dose.
	Grade 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Interruption temporaire de l'administration jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
Neutropénie	Grade 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
	Grade 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Interruption temporaire de l'administration jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Réintroduire le traitement à la même dose.
	Grade 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Interruption temporaire de l'administration jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
Neutropénie fébrile	Grade 3	Interruption temporaire de l'administration jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) et absence de fièvre. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
¹ Grades évalués selon l'échelle de classification clinique internationale CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 de l'Institut National du Cancer (NCI)		

Populations particulièresPatients âgés (≥ 65 ans)

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) – la dose recommandée est de 7,5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) – la dose recommandée est de 5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) – Everolimus EG n'est recommandé que si le bénéfice souhaité est supérieur au risque. Dans ce cas, une dose de 2,5 mg par jour ne devra pas être excédée.

Des adaptations posologiques devront être effectuées si l'état hépatique du patient (Child-Pugh) change au cours du traitement (voir également rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Everolimus EG doit être administré par voie orale une fois par jour à la même heure chaque jour, de manière cohérente avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2). Les comprimés d'Everolimus EG doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés ne peuvent être ni mâchés, ni écrasés.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pneumopathie non infectieuse

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

Les patients qui développent des modifications radiologiques évoquant une pneumopathie non infectieuse et qui ne présentent pas ou que peu de symptômes, peuvent poursuivre le traitement par Everolimus EG sans modifications de la posologie. En présence de symptômes modérés (Grade 2) ou sévères (Grade 3), l'utilisation de corticostéroïdes peut être indiquée jusqu'à résolution des symptômes cliniques.

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

Infections

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

Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection avec Everolimus EG. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et doivent être complètement guéries avant de commencer le traitement par Everolimus EG. Pendant la prise d'Everolimus EG, il convient d'être vigilant aux signes et symptômes d'infection; si une infection est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré dans les plus brefs délais et l'interruption ou l'arrêt d'Everolimus EG doit être envisagé.

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

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

envisagée lorsque l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs est nécessaire.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité se manifestant par des symptômes comprenant de façon non exhaustive, une anaphylaxie, une dyspnée, des bouffées de chaleur, une douleur thoracique ou un œdème de Quincke (p. ex. gonflement des voies respiratoires ou de la langue avec ou sans altération de la respiration) ont été observés avec l'évérolimus (voir rubrique 4.3).

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

Les patients suivant de manière concomitante un traitement avec un inhibiteur de l'ECA (p. ex. ramipril) peuvent avoir un risque accru d'œdème de Quincke (p. ex. un gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans altération de la respiration) (voir rubrique 4.5).

Stomatite

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

Événements d'insuffisance rénale

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

Examens biologiques et surveillance

Fonction rénale

Des augmentations de la créatininémie, généralement légères, et des protéinuries ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, incluant la mesure de l'urémie, la protéinurie dans les urines ou la créatininémie avant l'instauration du traitement par Everolimus EG et régulièrement après.

Glycémie

Une hyperglycémie a été rapportée (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la glycémie à jeun avant l'instauration du traitement par Everolimus EG et régulièrement après. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Everolimus EG est co-administré avec d'autres médicaments pouvant induire une hyperglycémie. Dans la mesure du possible, un contrôle optimal de la glycémie doit être atteint avant de faire commencer le patient par un traitement par Everolimus EG.

Lipémie

Une dyslipidémie (incluant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie) a été rapportée. Il est recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant l'instauration du traitement par Everolimus EG et régulièrement après, et de les prendre en charge avec un traitement approprié.

Paramètres hématologiques

Des diminutions de l'hémoglobine, des lymphocytes, des neutrophiles et des plaquettes ont été observées (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la numération complète de la formule sanguine avant l'instauration du traitement par Everolimus EG et régulièrement après.

Tumeurs carcinoïdes fonctionnelles

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

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

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

Interactions

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

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

La prudence est requise lorsqu'Everolimus EG est pris en association avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale, en raison du risque d'interactions médicamenteuses. Si Everolimus EG est pris en association avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale (p. ex. pimozide, terféndine, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés de l'ergot de seigle), le patient doit être surveillé à la recherche des effets indésirables associés aux substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et décrits dans le résumé des caractéristiques du produit (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique

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

Everolimus EG est uniquement recommandé pour utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) si le bénéfice potentiel est supérieur au risque (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

Vaccinations

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

Lactose

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

Complications de la cicatrisation des plaies

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

Complications de la radiothérapie

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

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

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

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

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP qui augmentent les concentrations d'évérolimus

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

Inducteurs du CYP3A4 et de la PgP qui diminuent les concentrations d'évérolimus

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

Tableau 2 Effets des autres substances actives sur l'évérolimus

Substance active par interaction	Interaction – Modification de l'ASC/C_{max} de l'évérolimus Rapport des moyennes géométriques (intervalle observé)	Recommandations concernant l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants du CYP3A4/de la PgP		
Kétoconazole	ASC ↑15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante d'Everolimus EG avec des inhibiteurs puissants n'est pas recommandée.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Non étudiée. Une augmentation importante des concentrations de l'évérolimus est attendue.	

Télithromycine, clarithromycine		
Néfazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibiteurs modérés du CYP3A4/de la PgP		
Érythromycine	ASC ↑4,4 fois (intervalle 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 fois (intervalle 0,9-3,5)	La prudence est de rigueur quand l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP ne peut être évitée. Si les patients nécessitent l'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP, une réduction de dose à 5 mg par jour ou 2,5 mg par jour peut être envisagée. Toutefois, il n'y a pas de données cliniques sur cet ajustement de dose. En raison de la variabilité entre les sujets, les ajustements de dose recommandés ne peuvent être optimaux pour tous les individus. Une surveillance étroite des effets indésirables est donc recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4). Si l'inhibiteur modéré est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 2 à 3 jours (temps moyen d'élimination des inhibiteurs modérés les plus utilisés) avant de reprendre la dose d'Everolimus EG utilisée avant l'initiation de l'administration concomitante.
Imatinib	ASC ↑3,7 fois C _{max} ↑2,2 fois	
Vérapamil	ASC ↑3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	
Ciclosporine orale	ASC ↑2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	
Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)	ASC ↑2,5 fois C _{max} ↑2,5 fois	
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Diltiazem		
Dronédarone	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Amprénavir, fosamprénavir	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Jus de pampleousse ou autres aliments ayant un effet sur le CYP3A4/la PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue (l'effet varie considérablement).	
Inducteurs puissants et modérés du CYP3A4		
Rifampicine	ASC ↓63 % (intervalle 0-80 %) C _{max} ↓58 % (intervalle 10-70 %)	Eviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4. Si les patients nécessitent l'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4, une augmentation de la dose d'Everolimus EG de 10 mg par jour jusqu'à 20 mg par jour par paliers de 5 mg ou moins appliquée aux jours 4 et 8 suivant l'instauration du traitement par l'inducteur, doit être envisagée. Cette dose d'Everolimus EG est établie pour ajuster l'ASC à l'intervalle observé sans inducteur. Toutefois, il n'y a pas de données cliniques sur cet ajustement de dose.
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Efavirenz, névirapine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	

		Lorsque le traitement par l'inducteur est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 3 à 5 jours (temps raisonnable pour une levée significative de l'induction enzymatique), avant de reprendre la dose d'Everolimus EG utilisée avant l'initiation de l'administration concomitante.
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Non étudiée. Diminution importante de l'exposition attendue.	Les préparations contenant du millepertuis ne peuvent pas être utilisées pendant un traitement par évérolimus.

Agents dont la concentration plasmatique peut être altérée par l'évérolimus

Sur base des résultats *in vitro*, les concentrations systémiques obtenues après la prise quotidienne de doses de 10 mg par voie orale, rendent peu vraisemblable l'inhibition de la PgP, du CYP3A4 et du CYP2D6. Toutefois, l'inhibition du CYP3A4 et de la PgP dans l'intestin ne peut être exclue. Une étude d'interaction chez des sujets sains a montré que l'administration concomitante d'une dose orale de midazolam, un substrat sensible du CYP3A, avec l'évérolimus entraînait une augmentation de 25 % de la C_{max} du midazolam et une augmentation de 30 % de l'ASC ($_{0-inf}$) du midazolam. Cet effet est susceptible d'être dû à l'inhibition du CYP3A4 intestinal par l'évérolimus. Everolimus EG peut donc modifier la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 administrés en association par voie orale. Toutefois, on ne s'attend pas à un effet cliniquement pertinent sur l'exposition aux substrats du CYP3A4 administrés par voie systémique (voir rubrique 4.4).

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

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

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

Les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (p. ex. ramipril) peuvent être à risque accru d'œdème de Quincke (voir rubrique 4.4).

Vaccinations

La réponse immunitaire à la vaccination peut être affectée. La vaccination au cours d'un traitement par Everolimus EG peut donc être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Everolimus EG (voir rubrique 4.4). Des exemples de vaccins vivants sont: vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, antirubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins anti-marijuana, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a.

Radiothérapie

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

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

Grossesse

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

Everolimus EG n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel. Cependant, chez le rat, l'évérolimus et/ou ses métabolites passent facilement dans le lait (voir rubrique 5.3). Par conséquent, les femmes prenant Everolimus EG ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant les 2 semaines qui suivent la prise de la dernière dose.

Fertilité

La possibilité que l'évérolimus provoque une stérilité chez les patients de sexe masculin et féminin est inconnue; néanmoins, on a observé une aménorrhée (aménorrhée secondaire et autres irrégularités menstruelles) et y associé un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculostimulantes (FSH) chez les patientes. Selon les observations précliniques, le traitement par Everolimus EG peut compromettre la fertilité masculine et féminine (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

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

Liste tabulée des effets indésirables

Le Tableau 3 montre les catégories de fréquence des effets indésirables rapportés dans les analyses regroupées prises en compte pour la sécurité poolée. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et catégorie de fréquence selon la classification MedDRA. Les catégories de

fréquence sont définies selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

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

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

Description de certains effets indésirables

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

Dans les études cliniques et les rapports spontanés après la commercialisation, l'évérolimus a été associé à des événements d'insuffisance rénale (incluant d'issue fatale) et à une protéinurie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

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

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

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

Patients âgés

Selon les données de sécurité regroupées, 37 % des patients traités par évérolimus avaient 65 ans ou plus. Le nombre de patients souffrant d'un effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement par ce médicament était supérieur chez les patients de 65 ans et plus (20 % vs 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt du traitement étaient la pneumopathie (y compris maladie pulmonaire interstitielle), la stomatite, la fatigue et la dyspnée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les cas de surdosage rapportés chez l'homme sont très limités. Des doses uniques allant jusqu'à 70 mg ont été administrées avec une tolérance aiguë acceptable. Des mesures générales de support doivent être initiées dans tous les cas de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC: L01EG02

Mécanisme d'action

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

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs

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

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée selon les Critères d'Évaluation de la Réponse tumorale dans les Tumeurs Solides (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), sur la base de l'évaluation de l'investigateur (radiologie locale). Les analyses de confirmation de la SSP s'étaient basées sur une évaluation radiologique centralisée indépendante.

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

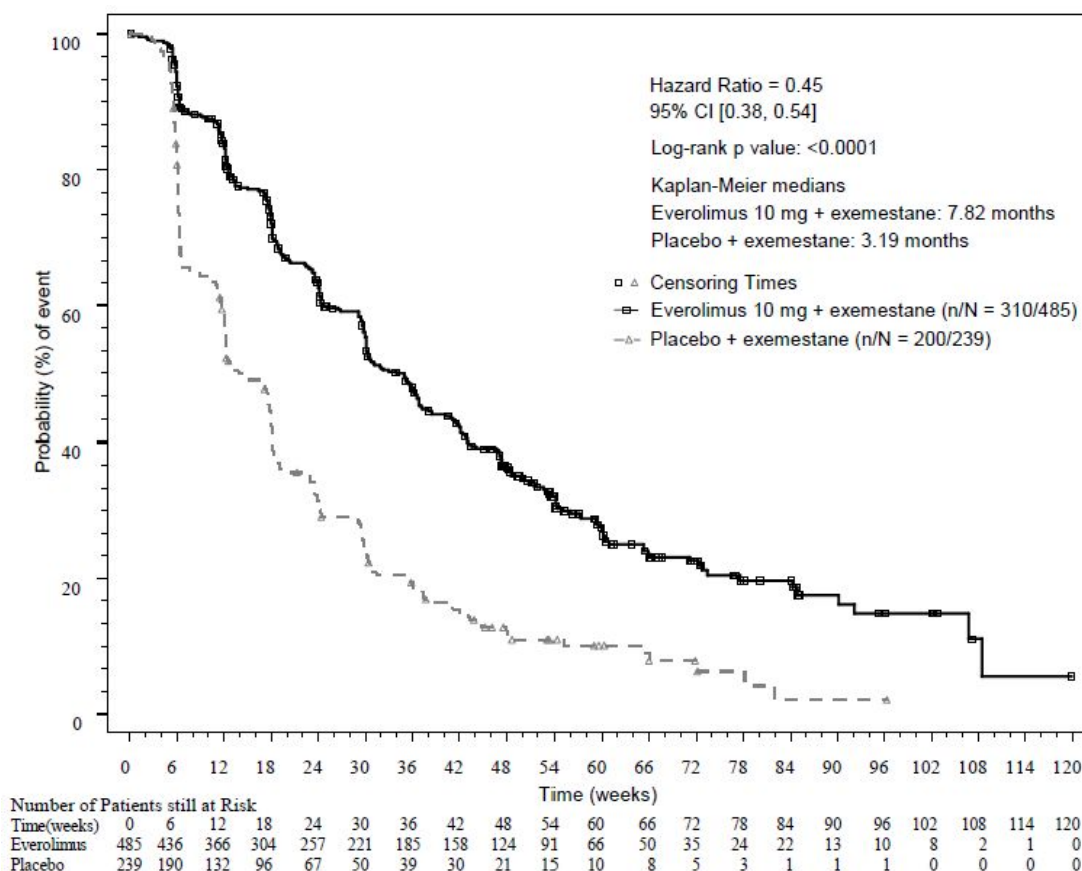
Au total, 724 patientes ont été randomisées selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'association évérolimus (10 mg par jour) + exémestane (25 mg par jour) (n = 485) ou l'association placebo + exémestane (25 mg par jour) (n = 239). Au moment de l'analyse finale de la SG, la durée médiane du traitement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

Les résultats d'efficacité pour le critère principal d'évaluation ont été obtenus à partir de l'analyse finale de la SSP (voir Tableau 4 et Figure 1). Les patients dans le bras placebo + exémestane ne sont pas passés à évérolimus au moment de la progression de la maladie.

Tableau 4 Résultats d'efficacité de BOLERO-2

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

Figure 1 BOLERO-2 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation radiologique de l'investigateur)



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

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

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

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

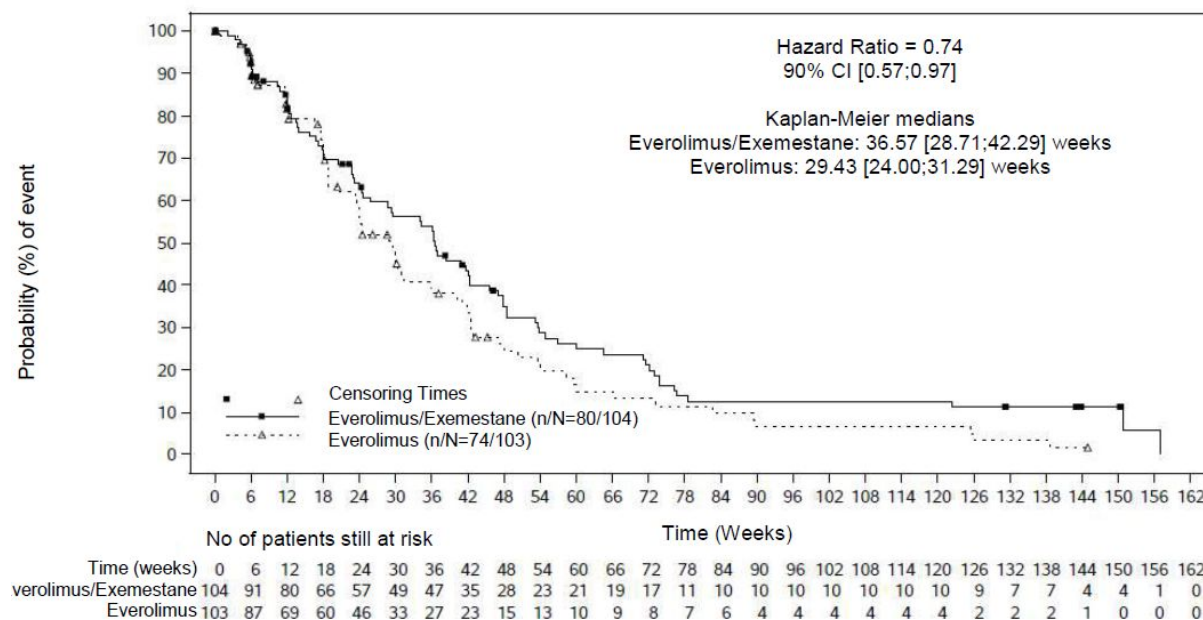
Les autres critères secondaires incluaient l'évaluation de la SG, le taux de réponse objective, le taux de bénéfice clinique, la tolérance, le délai de détérioration de l'indice de performance ECOG, le délai de détérioration de la QdV, et la satisfaction au traitement (Treatment Satisfaction Questionnaire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

Un total de 309 patients ont été randomisés suivant un ratio de 1 :1 :1 pour l'association d'évérolimus (10 mg par jour) + exemestane (25 mg par jour) (n=104), évérolimus seul (10 mg par jour) (n=103), ou capécitabine (une dose de 1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une semaine de repos, par cycle de 3 semaines) (n=102). Au moment de la collecte des données, la durée moyenne du

traitement était de 27,5 semaines (intervalle 2,0-165,7) dans le bras évérolimus + exémestane, 20 semaines (1,3-145,0) dans le bras évérolimus, et 26,7 semaines (1,4-177,1) dans le bras capécitabine.

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

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



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

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

Tumeurs neuroendocrines avancées d'origine pancréatique (pNET)

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

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

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la SSP évaluée au moyen des Critères d'Evaluation de la Réponse tumorale dans les Tumeurs Solides (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST). Après progression radiologique documentée, la levée de l'aveugle pour les patients concernés

pouvait être faite par l'investigateur. Les patients randomisés dans le groupe placebo ont alors pu recevoir évérolimus en ouvert.

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

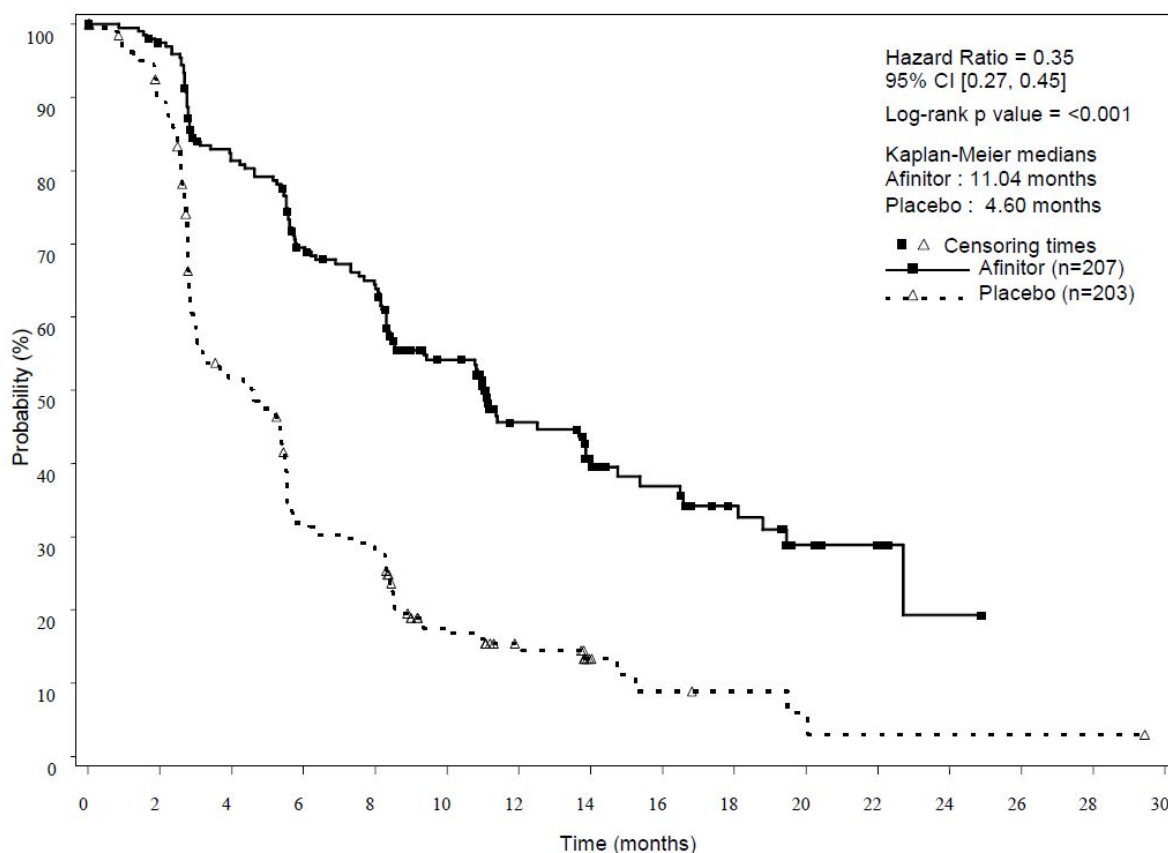
Au total, 410 patients ont été randomisés en 1:1 pour recevoir soit évérolimus 10 mg/jour (n = 207) soit un placebo (n = 203). Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées (âge médian 58 ans, hommes 55 %, Caucasiens 78,5 %). Cinquante-huit pour cent des patients des deux bras avaient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

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

Tableau 5 RADIANT-3 – résultats d'efficacité

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

Figure 3 RADIANT-3 – Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation radiologique de l'investigateur)



No. of patients still at risk

Afinitor	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

Tumeurs neuroendocrines avancées d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire

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

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

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

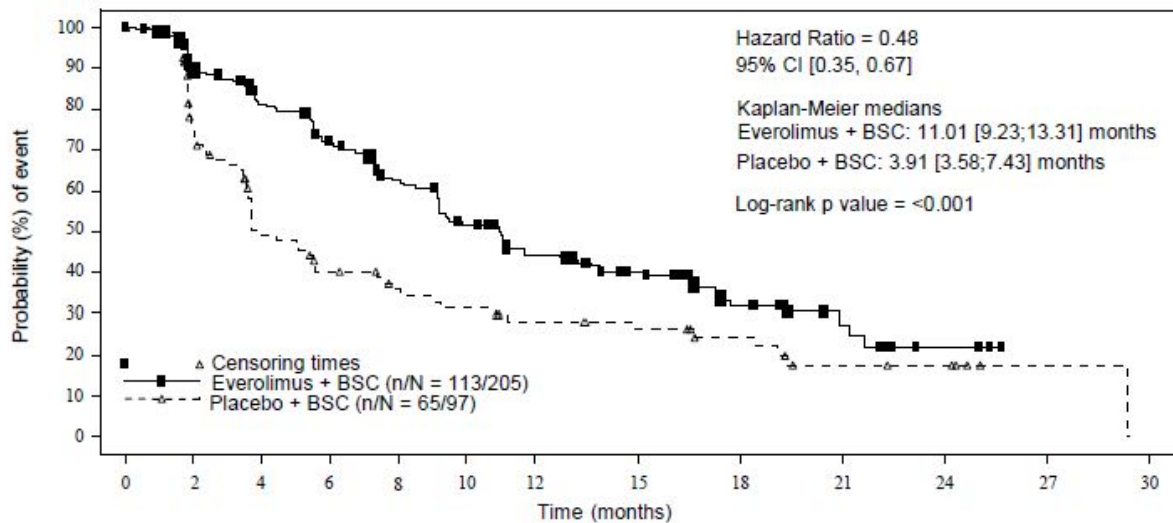
Les résultats d'efficacité pour le critère principal d'évaluation SSP (évaluation indépendante radiologique) ont été obtenus à partir de l'analyse finale de la SSP (voir Tableau 6 et Figure 4). Les résultats d'efficacité pour la SSP (évaluation radiologique par l'investigateur) ont été obtenus à partir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

Tableau 6 RADIANT-4 – Résultats de la survie sans progression

Population	Évérolimus n = 205	Placebo n = 97	Rapport de risque (IC à 95 %)	Valeur de p ^a
Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95 %)				
Évaluation radiologique indépendante	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	< 0,001
Évaluation radiologique de l'investigateur	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	< 0,001

^aValeur du p d'après un test du log-rank stratifié unilatéral

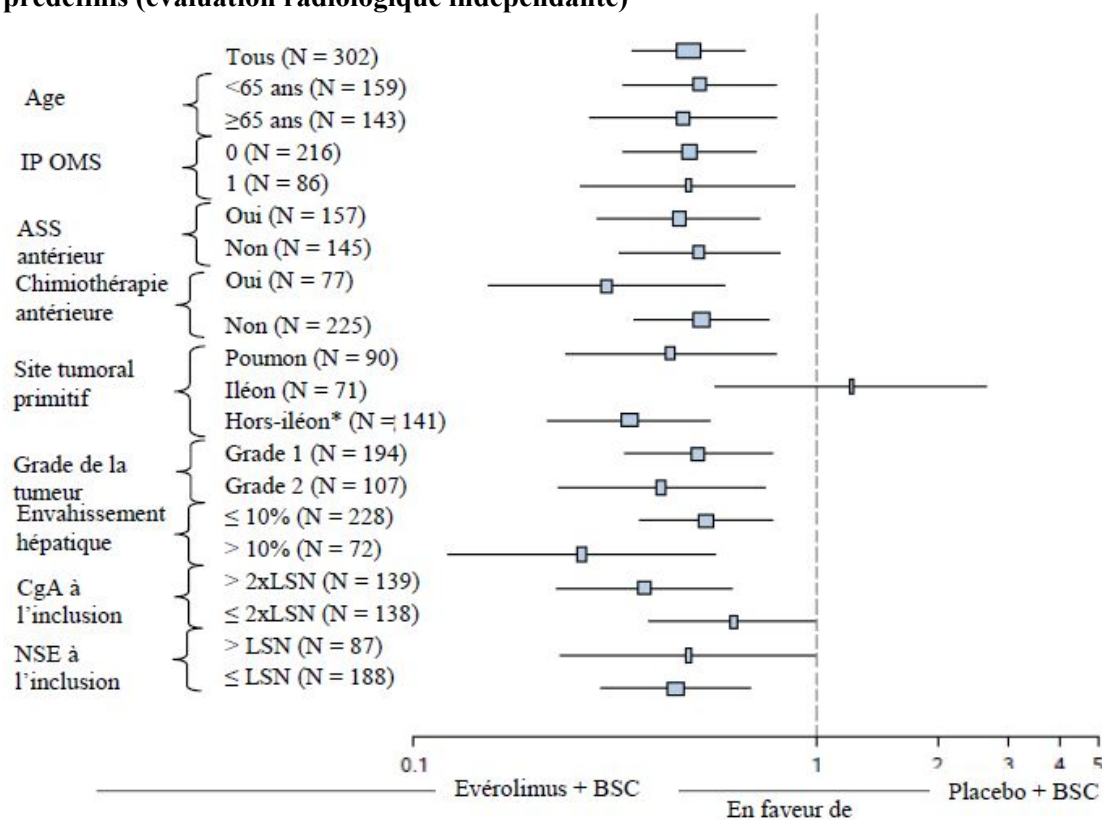
Figure 4 RADIANT-4 – Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation radiologique indépendante)



Number of Patients still at Risk

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

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

Figure 5 RADIANT-4 – Résultats de la survie sans progression par sous-groupes de patients prédéfinis (évaluation radiologique indépendante)

*Hors-iléon: estomac, côlon, rectum, appendice, caecum, duodénum, jéjunum, carcinome d'origine primitive inconnue et d'autres origines gastro-intestinales

LSN: Limite supérieure de la normale

CgA: Chromogranine A

NSE: Enolase neurone spécifique

Rapport de risque (HR) (IC à 95 %) d'après le modèle de Cox stratifié

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

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

Carcinome à cellules rénales avancé

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

Le critère principal était la survie sans progression, documentée selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) et évaluée en aveugle par un comité d'évaluation centralisé indépendant. Les critères secondaires étaient la sécurité, le taux de réponse tumorale objective, la survie globale, les symptômes liés à la maladie et la qualité de vie. Après documentation d'une progression

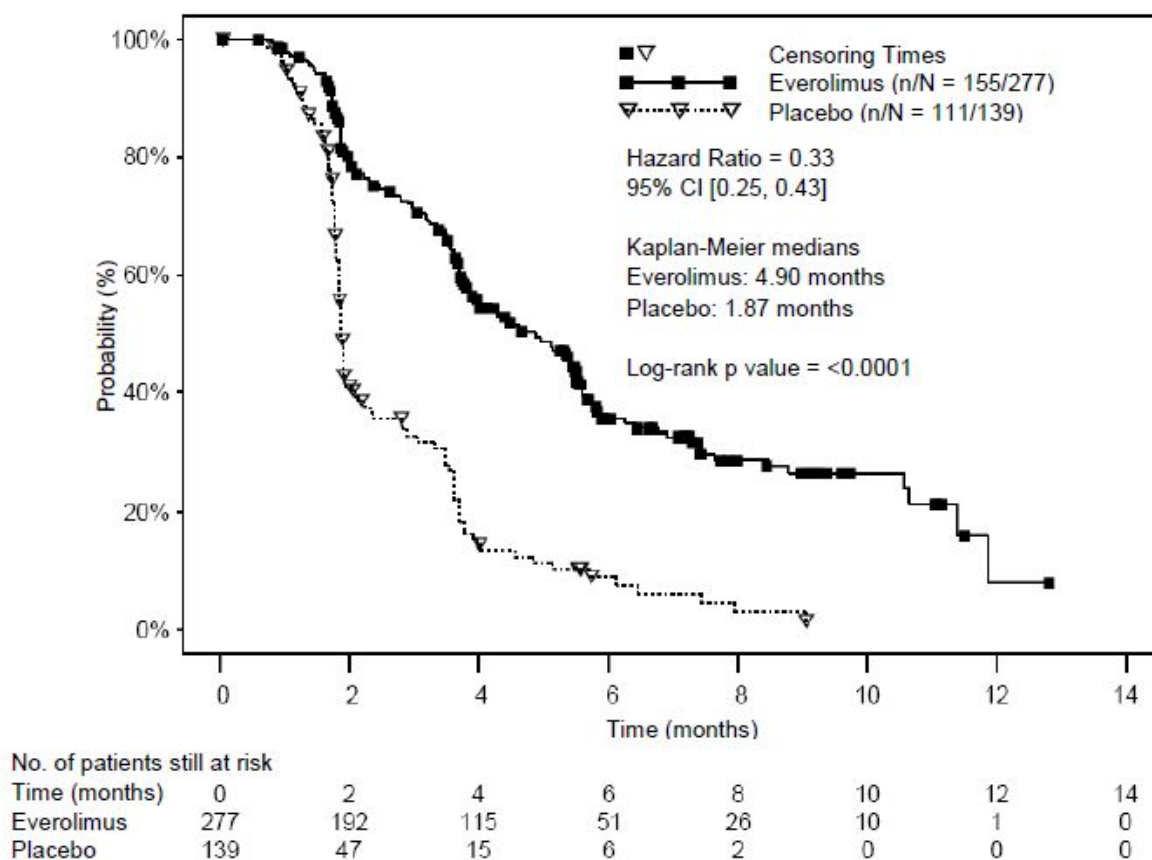
radiologique, l'aveugle pouvait être levé par l'investigateur: les patients randomisés dans le groupe placebo ont pu alors recevoir de l'évérolimus 10 mg/jour en ouvert. Le Comité indépendant de surveillance a recommandé d'arrêter cette étude au moment de la deuxième analyse intermédiaire car le critère principal avait été atteint.

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

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

Tableau 7 RECORD-1 – Résultats de la survie sans progression

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

Figure 6 RECORD-1 – Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation centrale indépendante)

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

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

Aucune différence statistiquement significative entre les traitements n'a été observée sur la survie globale (rapport de risque 0,87; intervalle de confiance 0,65-1,17; $p = 0,177$). Le passage au traitement par évérolimus en ouvert après progression de la maladie chez les patients qui avaient reçu préalablement le placebo ne permettait pas la mise en évidence d'une différence de critère de survie globale entre les deux traitements.

Autres études

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez les patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, les concentrations maximales d'évérolimus (C_{max}) sont atteintes à une durée médiane de 1 heure après l'administration quotidienne de 5 à 10 mg d'évérolimus à jeun ou avec un repas léger sans matières grasses. La C_{max} est proportionnelle à la dose entre 5 mg et 10 mg. L'évérolimus est un substrat et un inhibiteur modéré de la PgP.

Effet des aliments

Chez les volontaires sains, la consommation de repas riches en graisses a réduit l'exposition systémique à l'évérolimus 10 mg (mesurée par l'ASC) de 22 % et le pic plasmatique de la C_{max} de 54 %. La consommation de repas pauvres en graisses a réduit l'ASC de 32 % et la C_{max} de 42 %. Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet apparent sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase post-absorption.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

La clairance orale moyenne (CL/F) de l'évérolimus après l'administration quotidienne d'une dose de 10 mg chez des patients présentant des tumeurs solides à un stade avancé était de 24,5 l/h. La demi-vie d'élimination moyenne de l'évérolimus est approximativement de 30 heures.

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

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre

Après l'administration d'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, l'ASC_{0-t} à l'état d'équilibre a été proportionnelle à la dose dans l'intervalle de dose quotidienne de 5 mg à 10 mg. L'état d'équilibre a été atteint en 2 semaines. La C_{max} est proportionnelle à la dose entre 5

et 10 mg. Le t_{\max} est atteint 1 à 2 heures après l'administration de la dose. Il a été observé une corrélation significative entre l' $ASC_{0-\tau}$ et la concentration résiduelle pré-dose à l'état d'équilibre.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

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

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

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

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

Insuffisance rénale

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

Patients âgés

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients cancéreux, aucune influence significative de l'âge (27 à 85 ans) sur la clairance orale de l'évérolimus n'a été observée.

Origine ethnique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

L'évérolimus a semblé exacerber spontanément des pathologies préexistantes (myocardite chronique chez le rat, infection du plasma et du cœur par le virus Coxsackie chez le singe, infestation coccidienne du tractus gastro-intestinal chez le cochon nain, lésions cutanées chez la souris et le singe). Ces effets

ont été généralement observés à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs aux niveaux d'exposition thérapeutique, à l'exception des effets observés chez le rat, qui se sont produits à des niveaux inférieurs à l'exposition thérapeutique en raison d'une distribution tissulaire élevée.

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

Au cours des études portant sur la reproduction chez l'animal, la fertilité des femelles n'a pas été affectée. Cependant, chez le rat femelle, les doses orales d'évérolimus $\geq 0,1$ mg/kg (environ 4 % de l'ASC_{0-24h} chez les patients recevant la dose de 10 mg par jour) ont entraîné une augmentation des pertes préimplantatoires.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (E321)
Hypromellose de type 2910 (E464)
Lactose
Crospovidone de type A (E1202)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température; à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en OPA/Al/PVC/Al.

Les posologies de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg sont disponibles en emballages de 10, 30 ou 90 comprimés ou 10x1, 30x1 ou 90x1 comprimés (dose unitaire).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Everolimus EG 2,5 mg comprimés:	BE530000
Everolimus EG 5 mg comprimés:	BE530035
Everolimus EG 10 mg comprimés:	BE530044

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 08 mai 2018
Date de renouvellement de l'autorisation: 24 avril 2023

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 04/2023
Date de mise à jour du texte: 05/2023