

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Afinitor® 5mg, comprimés

2. COMPOSITION

AFINITOR 5 mg :

Evérolimus.....5,00 mg

Liste des excipients :

Lactose anhydre

Crospovidone

Hypromellose

Monohydrate de lactose

Stéarate de Magnésium

Buthylhydroxytoluène (E321)

Excipient à effet notoire : lactose.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimés oblongs, blancs à légèrement jaunâtres, à bords biseautés, non sécables, portant l'inscription «5 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre. Afinitor® 5mg, comprimé, boîte de 30.

Il est à noter que le dosage d'Afinitor, comprimés à 2,5 mg n'est pas enregistré au Maroc.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé, à récepteur hormonal positif, HER 2 négatif en combinaison avec l'exémestane, après l'échec du traitement par létrozole ou anastrozole.

Traitement :

- des patients avec des tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, avancées, progressives, bien ou modérément différenciées ;
- des patients avec des tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles bien différenciées (G1 ou G2) d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire avancées, avec progression de la tumeur cliniquement pertinente ;

- des patients avec des carcinomes à cellules rénales avancés après échec d'un traitement par le sunitinib ou le sorafénib.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Afinitor doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie usuelle

La dose recommandée d'Afinitor est de 10 mg en une prise unique quotidienne.

Afinitor doit être pris par voie orale une fois par jour, toujours à la même heure, soit toujours au moment des repas, soit toujours en dehors des repas (voir « Propriétés pharmacocinétiques »).

Les comprimés d'Afinitor doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni écrasés.

Si une dose a été oubliée, le patient ne doit pas rattraper la prise, mais doit prendre la prochaine dose prescrite comme d'habitude.

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Ajustement de la posologie du fait d'effets indésirables/d'interactions

Des effets indésirables graves et/ou inacceptables peuvent nécessiter une interruption passagère, avec ou sans réduction de la dose, ou l'arrêt du traitement par Afinitor. S'il est nécessaire de diminuer la posologie, la dose recommandée sera réduite d'environ 50% par rapport à la dose quotidienne précédemment administrée (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

La réduction de la dose, l'interruption ou l'arrêt du traitement ainsi que les éventuelles mesures à prendre en cas d'effets indésirables doivent reposer sur l'appréciation clinique du médecin traitant et une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risques.

- En cas d'effets indésirables de grade 1, aucune adaptation de la posologie n'est habituellement nécessaire.
- En cas d'effets indésirables de grade 2, une interruption temporaire du traitement peut s'avérer nécessaire jusqu'à l'amélioration des EI à un grade ≤ 1 . Dans la plupart des cas, le traitement peut ensuite être repris à la même dose. En cas de pneumopathie inflammatoire, le traitement par Afinitor doit être repris à une dose plus faible.
- En cas d'effets indésirables de grade 3, une interruption temporaire du traitement est nécessaire jusqu'à l'amélioration des EI à un grade ≤ 1 . Le traitement par Afinitor peut ensuite être repris à une dose plus faible.
- En cas d'effets indésirables de grade 4, le traitement par Afinitor doit être arrêté, sauf en cas de thrombopénie et de neutropénie.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

- Insuffisance hépatique légère (classe A selon Child-Pugh): la dose recommandée est de 7,5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique modérée (classe B selon Child-Pugh): la dose recommandée est de 5 mg par jour ; en cas de mauvaise tolérance, la dose peut être abaissée à 2,5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C selon Child-Pugh): pas recommandé. Si le bénéfice attendu est supérieur au risque, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 2,5 mg.
- La posologie doit être adaptée si la fonction hépatique d'un patient (selon Child-Pugh) change au cours du traitement.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (mais voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés Pharmacocinétiques »).

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir « Propriétés pharmacocinétiques »).

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Afinitor n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques cancéreux.

Génotype/polymorphismes génétiques

Inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP : si l'administration simultanée d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est nécessaire, il convient de réduire la posologie d'env. 50%. Une réduction supplémentaire de la posologie peut s'avérer nécessaire pour faire face aux effets indésirables (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »). En cas de réductions de la dose en dessous du plus faible dosage disponible, une administration à jours alternés doit être envisagée. En cas d'arrêt de l'inhibiteur modéré, il convient d'envisager une phase d'élimination de 2 à 3 jours (calculé sur la base de 4 demi-vies des inhibiteurs modérés le plus souvent utilisés). Cet intervalle doit être respecté avant d'augmenter les doses d'Afinitor. Il convient de retourner à la dose d'Afinitor administrée avant l'introduction de l'inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »).

Inducteurs puissants du CYP3A4: l'administration concomitante d'Afinitor et d'un inducteur puissant de son métabolisme doit être évitée dans toute la mesure du possible (voir « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »).

Si l'administration simultanée d'un inducteur puissant du CYP3A4 est nécessaire, il convient d'envisager un doublement de la dose journalière d'Afinitor par paliers de 5 mg ou moins (selon les données pharmacocinétiques) (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »). En cas d'arrêt de l'inducteur puissant, il convient d'envisager une phase d'élimination d'au moins 3 à 5 jours (temps nécessaire pour permettre une désinduction enzymatique significative) avant de retourner à la dose d'Afinitor administrée avant l'introduction de l'inducteur puissant du CYP3A4 (voir «

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, aux autres dérivés de la rapamycine ou à l'un des excipients (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pneumopathie inflammatoire non infectieuse

La pneumopathie inflammatoire non infectieuse est un effet de classe des dérivés de la rapamycine, y compris d'Afinitor (voir « Effets indésirables »). Des cas de pneumopathie inflammatoire non infectieuse (y compris de pneumopathie interstitielle) ont été décrits chez 12% des patients traités par Afinitor (voir « Effets indésirables »). Certains d'entre eux ont été sévères et parfois d'issue fatale. Le diagnostic de pneumopathie inflammatoire non infectieuse doit être évoqué chez les patients présentant des signes et des symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou d'autres causes non médicales ont été exclues par les investigations appropriées. Les infections opportunistes, par exemple la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), doivent être exclues lors du diagnostic différentiel d'une pneumopathie non infectieuse (voir « Infections »).

Il convient de recommander aux patients de signaler immédiatement tout symptôme respiratoire nouveau ou s'aggravant.

Chez les patients qui développent des modifications radiologiques évoquant une pneumopathie inflammatoire non infectieuse, mais qui ne présentent pas de symptômes ou ont des symptômes mineurs (grade 1), le traitement par Afinitor peut être poursuivi sans modification de la posologie.

En présence d'une symptomatologie modérée (grade 2), l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à l'amélioration des symptômes. L'administration de corticostéroïdes peut être indiquée. Le traitement pourra ensuite être réintroduit à la dose de 5 mg d'Afinitor par jour.

En cas de pneumopathie inflammatoire non infectieuse de grade 3, le traitement par Afinitor doit être interrompu jusqu'à obtention d'une amélioration au grade 1 ou inférieur. En fonction des circonstances cliniques individuelles, le traitement par Afinitor peut reprendre avec une dose réduite d'env. 50% par rapport à la dose quotidienne précédemment administrée. Si la toxicité remonte au grade 3, il convient d'envisager l'interruption du traitement. En cas de pneumopathie non infectieuse de grade 4, le traitement par Afinitor doit être arrêté. L'administration de corticostéroïdes peut être indiquée jusqu'à disparition des symptômes cliniques.

Chez les patients nécessitant des corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie inflammatoire non infectieuse, une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) peut être envisagée.

Des pneumopathies ont également été signalées à des doses réduites.

Infections

Afinitor possède des propriétés immunosuppressives et peut favoriser la survenue d'infections bactériennes, fongiques, virales ou protozoaires, y compris des infections par des agents pathogènes opportunistes (voir « Effets indésirables »). Des infections localisées et systémiques (incluant des pneumonies), d'autres infections bactériennes, des infections fongiques invasives telles qu'aspergillose, candidose ou une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) et des infections virales, y compris une réactivation du virus de l'hépatite B ont été décrites chez des patients traités par Afinitor. Certaines de ces infections ont été sévères (menant à un sepsis, une insuffisance respiratoire ou à une défaillance hépatique) et parfois d'issue fatale. Les médecins et les patients doivent être informés du risque accru d'infection pendant le traitement par Afinitor, être vigilants aux symptômes infectieux et un traitement approprié doit être instauré très rapidement.

Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et leur guérison doit être complète avant de débuter le traitement par Afinitor. Il convient de surveiller les symptômes et les signes d'une infection pendant la prise d'Afinitor. Si une infection est diagnostiquée, il convient d'initier immédiatement un traitement approprié et d'envisager l'interruption ou l'arrêt complet d'Afinitor. Si le diagnostic d'une infection fongique systémique invasive est posé pendant le traitement par Afinitor, ce dernier doit être arrêté immédiatement et définitivement, et le patient doit être traité par un traitement antifongique approprié.

Des cas d'infections de type pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) se sont présentés chez des patients traités par évérolimus. Certains de ces cas ont été fatals. La PPJ pourrait être associée à l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs. S'il est nécessaire d'utiliser simultanément des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs, il convient donc d'envisager une prophylaxie anti-PPJ.

Complications pendant ou après la radiothérapie

De graves réactions aux radiations (y compris une œsophagite due aux radiations, une pneumopathie liée aux radiations et des lésions cutanées dues aux radiations) ont été rapportées lorsque l'évérolimus a été administré pendant ou immédiatement après une radiothérapie. Une attention particulière est donc requise chez les patients qui prennent de l'évérolimus en relation temporelle étroite avec une radiothérapie.

Par ailleurs, la survenue d'un syndrome radique réurgent a été rapportée chez des patients ayant pris de l'évérolimus après une radiothérapie.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité se manifestant par des symptômes tels qu'une anaphylaxie, une dyspnée, des bouffées de chaleur, des douleurs thoraciques ou par des angio-œdèmes (p. ex. œdème des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans entrave respiratoire), mais pouvant prendre encore d'autres formes ont été observées en relation avec l'évérolimus (voir « Contre-indications »).

- *Lipides sanguins* : des cas de dyslipidémie (y compris d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés chez des patients sous Afinitor. Des contrôles du cholestérol et des triglycérides sériques sont recommandés avant l'introduction du traitement par Afinitor puis à intervalles réguliers, de même que la prescription d'un traitement médical approprié.
- *Paramètres hématologiques* : une diminution de l'hémoglobine, des lymphocytes, des neutrophiles et des thrombocytes a été observée chez les patients sous Afinitor (voir « Effets indésirables »). Il est recommandé de contrôler la formule sanguine avant l'instauration du traitement par Afinitor et régulièrement par la suite.

Interactions

L'administration simultanée d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/de la glycoprotéine P (PgP) doit être évitée, parce qu'elle conduit à des augmentations drastiques de la concentration plasmatique d'évérolimus et qu'il n'existe pour le moment pas de données permettant de définir l'ajustement posologique nécessaire (voir « Posologie et mode d'administration » et « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »).

La prudence est requise lors de l'administration simultanée d'inhibiteurs modérés du CYP3A4/de la PgP. Lorsqu'Afinitor doit être administré simultanément avec un inhibiteur modéré du CYP3A4/de la PgP, le patient doit être surveillé attentivement afin de déceler tout effet indésirable et, si nécessaire, la dose doit être réduite sur la base de l'ASC préalablement calculée (voir « Posologie et mode d'administration » et « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »).

L'administration simultanée d'inducteurs du CYP3A4/de la PgP doit être évitée (voir « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »). Lorsqu'Afinitor doit être administré simultanément à un inducteur puissant du CYP3A4/de la PgP, la réponse clinique du patient doit être soigneusement évaluée. S'il est impossible d'éviter l'administration simultanée d'un inducteur puissant du CYP3A4/de la PgP, il convient d'envisager une augmentation posologique d'Afinitor (voir « Posologie et mode d'administration » et « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »).

La prudence est requise lorsqu'Afinitor est utilisé simultanément à des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale en raison du risque d'interactions médicamenteuses. Si Afinitor est utilisé simultanément à des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale, le patient doit être surveillé à la recherche des effets indésirables décrits dans l'information professionnelle de ces substrats du CYP3A4 administrés par voie orale (voir « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »).

L'administration concomitante d'Afinitor et d'inhibiteurs de l'ECA (p. ex. ramipril) peut augmenter le risque d'angio-œdème (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Insuffisance hépatique

Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (classe C selon Child-Pugh), l'utilisation d'évérolimus n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice possible soit

supérieur au risque (voir « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétiques »).

Vaccinations

L'utilisation de vaccins vivants et un contact étroit avec des personnes vaccinées avec des vaccins vivants doivent être évités pendant le traitement par Afinitor (voir « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »).

Complications de la cicatrisation

La cicatrisation lente des plaies est un effet commun à la classe des dérivés de la rapamycine, dont fait partie l'évérolimus. Afinitor doit donc être employé avec discernement en cas d'intervention chirurgicale.

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 devraient pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et également un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P, pompe à efflux de nombreux médicaments. Par conséquent, les médicaments qui agissent sur le CYP3A4 et/ou la PgP peuvent influencer l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus. *In vitro*, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6.

Effet d'Afinitor sur d'autres médicaments

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

Des études chez des volontaires sains n'ont pas révélé d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives entre Afinitor et l'atorvastatine (un substrat du CYP3A4) ou la pravastatine (qui n'est pas un substrat du CYP3A4), deux inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase.

In vitro, l'évérolimus a exercé une inhibition compétitive sur le métabolisme de la ciclosporine, un substrat du CYP3A4, et s'est avéré être un inhibiteur mixte du dextrométhorphone, un substrat du CYP2D6. Après une dose orale de 10 mg par jour ou de 70 mg par semaine, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre ($C_{max,ss}$) de l'évérolimus est plus de 12 à 36 fois inférieure à la constante d'inhibition (K_i) *in vitro*. Il a donc été considéré comme invraisemblable que l'évérolimus ait une action sur le métabolisme des substrats du CYP3A4 et du CYP2D6. Toutefois, une inhibition du CYP3A4 et de la PgP dans l'intestin ne peut pas être exclue et pourrait influencer la biodisponibilité des substrats du CYP3A4.

Une étude effectuée chez des sujets sains a montré que l'administration concomitante d'une dose orale de midazolam avec l'évérolimus a entraîné une augmentation de 25% de la C_{max} du midazolam et une augmentation de 30% de l' $ASC_{(0-inf)}$ du midazolam. Le rapport métabolique de l' $ASC_{(0-inf)}$ (1-hydroxy-midazolam/midazolam) ainsi que la $t_{1/2}$ terminale du midazolam sont

toutefois restés inchangés. Ceci laisse supposer que l'exposition accrue au midazolam est due aux effets de l'évérolimus dans le tractus gastro-intestinal lors de l'administration concomitante des deux médicaments.

L'administration concomitante d'évérolimus et d'octréotide dépôt a augmenté la C_{min} de l'octréotide avec un rapport des moyennes géométriques (évérilimus/placebo) de 1,47 (IC 90%: 1,32–1,64). Il est peu vraisemblable que cette élévation ait une influence clinique significative sur la réponse au médicament en termes d'efficacité chez les patients présentant des tumeurs neuroendocrines avancées.

L'administration concomitante d'évérolimus et d'exémestane a entraîné une augmentation des C_{min} et C_{2h} d'exémestane de 45% et de 71% respectivement. Ces concentrations accrues d'exémestane ne sont vraisemblablement pas susceptibles d'affecter l'efficacité et la sécurité du produit.

Effet d'autres médicaments sur Afinitor

Substances susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines d'évérolimus :

Les substances inhibitrices du CYP3A4/de la PgP peuvent augmenter les concentrations sanguines d'évérolimus en diminuant son métabolisme et son efflux hors des cellules intestinales.

Il faut éviter un traitement simultané avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/de la PgP (p. ex. posaconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycine et télithromycine).

L'administration simultanée d'évérolimus et de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la PgP) à des volontaires sains a entraîné une augmentation drastique de l'exposition à l'évérolimus (la C_{max} et l'ASC ont été multipliées respectivement par 3,9 et 15).

La prudence est requise lors du traitement simultané avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. érythromycine, vérapamil, ciclosporine, fluconazole, diltiazem, amprénariv, fosamprénariv ou aprépitant) et de la P-gp (p. ex. cannabidiol). Il convient de réduire la posologie d'Afinitor en cas d'administration simultanée d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la P-gp (voir « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'ajustement posologique proposé n'est pas toujours optimal en raison de la grande variabilité interindividuelle. Une surveillance étroite des effets indésirables est donc recommandée.

Une augmentation de l'exposition à l'évérolimus a été constatée chez des volontaires sains lors de l'administration simultanée d'évérolimus avec les substances suivantes :

- Érythromycine (un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp ; la C_{max} et l'ASC ont été multipliées respectivement par 2 et 4,4).
- Vérapamil (un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp ; la C_{max} et l'ASC ont été multipliées respectivement par 2,3 et 3,5).

- Ciclosporine (un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp ; la $C_{\max}$ et l'ASC ont été multipliées respectivement par 1,8 et 2,7).
- Cannabidiol (un inhibiteur de la P-gp ; la $C_{\max}$ et l'ASC ont été multipliées par 2,5).

Le pamplemousse, le jus de pamplemousse et d'autres aliments ayant une action connue sur l'activité du cytochrome P450 et de la PgP ne doivent pas être pris pendant le traitement.

La présence ou l'absence de substrats du CYP3A4 et/ou de la PgP lors de l'administration d'évérolimus n'a induit aucune différence notable de la $C_{\min}$ d'évérolimus sous traitement par des doses journalières de 10 mg ou 5 mg.

L'administration concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 en présence ou en l'absence d'inhibiteurs de la PgP n'a pas eu d'influence notable sur la $C_{\min}$ d'évérolimus sous traitement lors d'un schéma de 10 mg ou 5 mg par jour.

Substances susceptibles de diminuer les concentrations sanguines d'évérolimus :

Les inducteurs du CYP3A4 ou de la PgP peuvent diminuer les concentrations sanguines d'évérolimus en augmentant son métabolisme ou son efflux hors des cellules intestinales.

Il faut éviter un traitement simultané avec des inducteurs puissants du CYP3A4/de la PgP. Si Afinitor doit être administré en même temps qu'un inducteur puissant du CYP3A4/de la PgP (p. ex. rifampicine et rifabutine), il est en règle générale nécessaire d'ajuster la posologie (voir « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Le traitement préalable de volontaires sains par plusieurs doses quotidiennes de 600 mg de rifampicine (un inducteur du CYP3A4 et de la PgP) pendant 8 jours suivi d'une dose unique d'évérolimus a presque triplé la clairance de l'évérolimus après son administration orale et a diminué sa $C_{\max}$ de 58% et son ASC de 63%.

D'autres inducteurs puissants du CYP3A4/de la PgP, notamment le millepertuis (*Hypericum perforatum*), les anticonvulsivants (p. ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) et les médicaments contre le VIH (p. ex. éfavirenz, névirapine), peuvent comme attendu augmenter le métabolisme de l'évérolimus et diminuer les concentrations sanguines d'évérolimus. Leurs effets n'ont toutefois pas été étudiés en détail.

Vaccinations

La réponse immunitaire à une vaccination peut être diminuée. Ainsi, les vaccinations au cours d'un traitement par Afinitor peuvent être moins efficaces. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Afinitor (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins contre la rougeole, contre les oreillons, contre la rubéole, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG, vaccins contre la fièvre jaune, contre la varicelle et contre la typhoïde TY21a.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi d'Afinitor chez la femme enceinte. Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Les expérimentations animales ont révélé une toxicité de reproduction et une toxicité embryo-fœtale (voir « Données de sécurité préclinique »). Afinitor ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel s'avère supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Les patients de sexe masculin prenant Afinitor ne doivent pas être invités à ne pas concevoir d'enfants.

Des expositions à l'évérolimus au cours de la grossesse ont été rapportées (exposition de la mère ou du père au moment de la conception), sans toutefois que des anomalies congénitales aient été signalées. Dans quelques cas, la grossesse est arrivée normalement à son terme et les enfants sont venus au monde en bonne santé.

Allaitement

On ignore si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel. Dans les expérimentations animales, l'évérolimus et/ou ses métabolites sont cependant passés facilement dans le lait de rates allaitantes. Les femmes traitées par Afinitor ne doivent donc pas allaiter pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 2 semaines après la dernière dose.

Fertilité

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Afinitor et jusqu'à 8 semaines après la fin du traitement.

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

Aucune étude sur l'effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été effectuée. Les patients doivent être informés que des nausées, des vomissements et une fatigue peuvent survenir au cours d'un traitement par Afinitor.

4.8. Effets indésirables

Les renseignements concernant les effets médicamenteux indésirables reposent sur les données cumulées concernant la sécurité des patients traités par Afinitor (n = 1377). Les effets d'Afinitor ont été évalués dans le cadre de cinq essais contrôlés de phase III, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo ou substance active (tableau 1).

Tableau 1 Données cumulées concernant la sécurité dans les études oncologiques avec Afinitor

Indication	Nom de l'étude	Groupe sous substance active	Groupe contrôle ou comparatif
Carcinome à cellules rénales avancé	RECORD-1 (C2240)	Évérolimus, n = 274	Placebo, n = 137
Tumeurs neuro-endocriniennes pancréatiques	RADIANT-3 – (C2324)	Évérolimus, n = 204	Placebo, n = 203
Tumeurs neuro-endocriniennes fonctionnelles – gastro-intestinales, pulmonaires	RADIANT-2 (C2325)	Évérolimus + octréotide, n = 215	Placebo + octréotide, n = 211
Cancer du sein ER+	BOLERO-2 (Y2301)	Évérolimus + exemestane, n = 482	Placebo + exemestane, n = 238
Tumeurs neuro-endocriniennes fonctionnelles – gastro-intestinales, pulmonaires	RADIANT-4 (T2302)	Évérolimus, n = 202	Placebo, n = 98

Les effets indésirables les plus fréquemment enregistrés (incidence $\geq 1/10$ et suspicion de la part du médecin-investigateur d'une relation de causalité avec le médicament) dans la base des données cumulées de sécurité provenant des phases de traitement en double aveugle des études contrôlées de phase III sont (par ordre décroissant): stomatite, éruption, fatigue, diarrhées, infections, nausées, appétit diminué, anémie, pneumopathie inflammatoire, désordre du goût, œdèmes périphériques, asthénie, poids diminué, prurit, toux, épistaxis, hyperglycémie, vomissements, céphalées, dyspnée et hypercholestérolémie.

Les effets indésirables de grades 3–4 les plus fréquents (incidence $\geq 1/100$ à $< 1/10$ et avec suspicion de la part du médecin-investigateur d'une relation de causalité avec le médicament) dans la base des données de sécurité regroupées des phases de traitement en double aveugle étaient les suivants: stomatite, hyperglycémie, infections, anémie, fatigue, diarrhée, pneumopathie inflammatoire, thrombopénie, neutropénie, dyspnée, lymphopénie, saignements, asthénie, élévation de l'ALAT, hypophosphatémie, pneumonie et élévation de l'ASAT.

Le tableau ci-dessous répertorie les classes de fréquence des effets indésirables liés au traitement provenant des données cumulées des phases de traitement en double aveugle des études contrôlées de phase III mentionnées ci-dessus.

Fréquences : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

Très fréquents : Infections^a (21%)

L'évérolimus a été associé à des cas graves de réactivation d'hépatite B à l'issue parfois fatale au cours des études cliniques. La réactivation d'infections fait partie des risques liés à l'immunosuppression.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très fréquents : anémie (17%)
- Fréquents : thrombopénie, neutropénie, leucopénie, lymphopénie
- Occasionnels : pancytopénie, aplasie isolée de la ligne rouge (*Pure Red Cell Aplasia*, PRCA)

Affections du système immunitaire

- Occasionnels : hypersensibilité (y compris angio-œdème)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Très fréquents : appétit diminué (y compris anorexie 19%), hyperglycémie (11%), hypercholestérolémie (10%)
- Fréquents : hypertriglycémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, diabète, hypokaliémie, déshydratation

Affections psychiatriques

- Fréquents : insomnie

Affections du système nerveux

- Très fréquents : désordre du goût (16%), céphalées (11%)
- Occasionnels : agueusie

Affections oculaires

- Fréquents : œdème palpébral
- Occasionnels : conjonctivite

Affections cardiaques

- Occasionnels : insuffisance cardiaque

Affections vasculaires

- Fréquents : hémorragies^b, hypertension, lymphœdème^g
- Occasionnels : thrombose veineuse profonde

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Très fréquents : pneumopathie inflammatoire^c (y compris pneumopathie inflammatoire, pneumopathie interstitielle diffuse, infiltrations pulmonaires, alvéolites, hémorragies alvéolaires et toxicité pulmonaire) (17%), toux (12%), épistaxis (11%), dyspnée (10%)
- Occasionnels : hémoptysie (toux avec émission de sang), embolie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)

Affections gastro-intestinales

- Très fréquents : stomatite (63%), diarrhée (25%), nausées (19%), vomissements (11%)
- Fréquents : bouche sèche, douleurs abdominales, dyspepsie, douleurs de la bouche, dysphagie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Très fréquents : rash (35%), prurit (12%)
- Fréquents : sécheresse cutanée, trouble unguéal, érythème, acné, syndrome mains-pieds^e

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

- Fréquents : arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires

- Fréquents : protéinurie, insuffisance rénale
- Occasionnels : augmentation de la fréquence des mictions au cours de la journée, insuffisance rénale aiguë

Affections des organes de reproduction et du sein

Sur la base des données précliniques, la fertilité masculine et féminine peut être limitée par un traitement par Afinitor (voir « Données de sécurité préclinique »)

- Fréquents : règles irrégulières^f
- Occasionnels : aménorrhée secondaire^f et, en association, des troubles de l'équilibre des hormones lutéinisantes (LH) et folliculostimulantes (FSH) ont été observés chez des femmes

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Très fréquents : fatigue (28%), œdèmes périphériques (15%), asthénie (13%)
- Fréquents : fièvre, inflammation de la muqueuse
- Occasionnels : douleurs thoraciques non cardiaques, retard de la cicatrisation des plaies

Investigations

- Très fréquents : poids diminué (12%)
- Fréquents : élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), créatinine sanguine augmentée

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

- Fréquence inconnue : syndrome radique réurgent

^acomprend toutes les réactions mentionnées à la rubrique « Infections et infestations », y compris « fréquents » : pneumonie, infection des voies urinaires, et « occasionnels » : infection par zona, bronchite, abcès, sepsis et cas isolés d'infections à germes opportunistes (p. ex. aspergillose, candidose et hépatite B), ainsi que myocardite virale

^by compris différents événements hémorragiques provenant de différentes zones et ne figurant pas en détail dans la liste

^cy compris « très fréquents » : pneumopathie inflammatoire et « fréquents » : pneumopathie interstitielle diffuse, infiltration pulmonaire, alvéolite, hémorragie alvéolaire et toxicité pulmonaire

^dy compris « très fréquents » : stomatite ; « fréquents » : stomatite aphteuse, ulcération buccale, ulcération de la langue ; glossite « occasionnels » : glossodynie

^erapporté en tant que syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire

^fla fréquence repose sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans dans le collectif d'évaluation de la sécurité

^gCet effet indésirable repose sur des rapports post-marketing. La fréquence repose sur des données de sécurité regroupées issues des études oncologiques

Description de certains effets indésirables

Des études cliniques et des déclarations spontanées en post-marketing ont fait état d'un lien entre la prise d'évérolimus et la survenue de cas d'insuffisance rénale (parfois d'issue mortelle) ainsi que de protéinurie. Une surveillance de la fonction rénale est recommandée. Une aménorrhée a en outre été rapportée (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Dans les études cliniques et les annonces spontanées après la mise sur le marché, l'évérolimus a été associé à des infections de type pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), dont certaines à issue fatale (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Dans les études cliniques et les annonces spontanées après la mise sur le marché, il a été fait état de cas d'angio-œdème, avec ou sans administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction »).

Une étude à un seul bras menée sur des patientes ménopausées atteintes de cancer du sein et traitées par Afinitor plus exémestane a abouti à la conclusion que des bains de bouche avec une solution orale de corticostéroïdes sans alcool pendant les 8 premières semaines de traitement pouvaient réduire l'incidence et la sévérité de la stomatite (voir « Propriétés pharmacodynamiques »).

Déclaration des effets indésirables suspectés

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le système national de déclaration : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de santé (AMMPS) - Site internet : <https://ammeps.gov.ma/>

4.9. Surdosage

Des mesures générales de soutien doivent être instaurées dans tous les cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : L01XE10

Mécanisme d'action

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR qui a une action ciblée sur le complexe de transduction des signaux mTOR-Raptor (mTORC1). mTOR est une sérine-thréonine kinase qui possède une fonction clé dans la cascade de transduction des signaux PI3K/AKT.

Cette voie de signalisation est connue pour être perturbée dans la plupart des tumeurs malignes humaines.

Pharmacodynamique

L'évérolimus agit en se liant très spécifiquement à la protéine intracellulaire des récepteurs FKBP12. Le complexe FKBP12/évérilimus se lie au complexe mTORC1 et inhibe la capacité de transduction des signaux de celui-ci. La transduction des signaux du complexe mTORC1 agit par modulation de la phosphorylation des effecteurs situés en aval, dont les régulateurs de transduction les mieux définis sont la protéine kinase ribosomale S6 (S6K1) et la protéine 4E se liant au facteur d'initiation (4E-BP). Le trouble fonctionnel de la S6K1 et de la 4E-BP1, conséquence de l'inhibition du complexe mTORC1, réprime la traduction de l'ARNm de protéines clés impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, de la glycolyse et de l'adaptation aux conditions hypoxiques. Il en résulte une inhibition de la croissance tumorale et de l'expression de facteurs inductibles par l'hypoxie (p. ex. facteur de transcription HIF-1). Ce dernier entraîne une diminution de l'expression de facteurs impliqués dans la potentialisation des processus d'angiogenèse tumorale (p. ex. facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF). 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. Conformément au rôle régulateur central de mTORC1, il a pu être montré que l'évérolimus diminue *in vivo* la prolifération des cellules tumorales, la glycolyse et l'angiogenèse dans des tumeurs solides et, ainsi, inhibe la croissance tumorale par deux mécanismes indépendants : une activité anti-tumorale directe et une inhibition du compartiment stromal des tumeurs.

Au cours d'une étude *in vitro* sur une lignée cellulaire de carcinome mammaire surexprimant l'aromatase, l'administration combinée d'évérolimus et d'exémestane, un inhibiteur de l'aromatase, a provoqué une inhibition accrue de la prolifération cellulaire par rapport à l'administration isolée de chacune des substances. Des essais *in vitro* montrent que les cellules mammaires cancéreuses HER2+ dépendant des œstrogènes sont sensibles aux effets inhibiteurs de l'évérolimus et qu'un traitement associant l'évérolimus et un inhibiteur de l'aromatase, de l'Akt ou de l'HER2 renforce de manière synergique l'activité anti-tumorale de l'évérolimus.

La résistance aux inhibiteurs de l'aromatase dans les cellules mammaires carcinomateuses suite à l'activation de la voie AKT peut être rendue réversible par l'administration concomitante d'évérolimus.

Efficacité clinique

Cancer du sein

BOLERO-2 (étude CRAD001Y2301), une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique comparant d'une part Afinitor et exémestane et d'autre part placebo et exémestane, a été menée chez 724 femmes en postménopause affectées de cancer du sein avancé, à récepteur œstrogénique positif et HER 2 négatif, qui présentaient une rechute ou une progression après traitement préalable par létrozole ou anastrozole. Les patientes avec métastases viscérales symptomatiques n'ont pas été incluses dans l'étude. Après randomisation, elles ont reçu soit un traitement par évérolimus (10 mg par jour ; n = 485), soit par placebo (n = 239), en association avec l'exémestane (25 mg par jour) administré ouvertement.

Le critère d'efficacité primaire était la survie sans progression (*Progression-free Survival*, PFS).

Les critères secondaires étaient la survie globale (*Overall Survival*, OS), le taux de réponse global (*Overall Response Rate*, ORR), le taux de bénéfice clinique (*Clinical Benefit Rate*, CBR), la sécurité, la modification de la qualité de vie (*Quality of Life*, QOL) et le délai d'aggravation du score ECOG-PS. En outre, les modifications des marqueurs du turnover osseux à 6 et 12 semaines étaient des critères d'évaluation supplémentaires.

L'analyse finale de la PFS a montré un avantage clinique statistiquement significatif pour le groupe traité par évérolimus et exémestane par rapport à celui traité par placebo et exémestane, caractérisé par un prolongement de la PFS médiane selon un facteur 2,5 (médiane : 7,82 mois contre 3,19 mois, HR 0,45; IC 95%: 0,38, 0,54; $p < 0,0001$).

L'analyse des résultats par un comité d'experts indépendants a conclu à un prolongement de la PFS médiane selon un facteur 2,7 (11,01 mois contre 4,14 mois, HR 0,38; IC 95%: 0,31, 0,48; $p < 0,0001$).

Au moment de l'analyse finale des données concernant l'OS, lorsque 55,1% des patients du groupe traité par l'évérolimus et 59,8% des patients du groupe contrôle étaient décédés, l'OS médiane avait atteint 31 mois pour l'évérolimus + exémestane contre 26,6 mois pour le placebo + exémestane (HR = 0,89; IC 95%: 0,73, 1,10; $p = 0,1426$).

Tableau 2 RADIANT-3: Résultats de la survie sans progression

		Survie médiane sans progression (mois) (IC 95%)	Rapport de risque (IC 95%)	Valeur p ^b
n = 410		Afinitor n = 207	Placebo n = 203	
Évaluation radiologique de l'investigateur		11,04 (8,41–13,86)	4,60 (3,06–5,39)	0,35 (0,27–0,45)
Évaluation radiologique indépendante ^a		11,40 (10,84–14,75)	5,39 (4,34–5,55)	0,34 (0,26–0,44)

^a exprime les décisions prises lors de divergences entre l'évaluation radiologique de l'investigateur et l'évaluation radiologique centrale

^b valeur unilatérale de p issue d'un test du log-rank stratifié

Sous Afinitor, le taux de PFS après 18 mois était de 34,2% par rapport à 8,9% sous placebo.

Le taux de réponse objective d'après l'évaluation de l'investigateur a été de 4,8% dans le bras évérolimus versus 2,0% dans le bras placebo.

La durée médiane de la survie globale pour le bras évérolimus était de 44,0 mois contre 37,7 mois pour le bras placebo (HR = 0,94 (IC 95% 0,73–1,20) valeur p = 0,300). À la suite de l'évolution de la maladie, 172 des 203 patients randomisés sous placebo à l'origine (84,7%) (étude en aveugle) ont vu leur mise en aveugle levée et sont passés au traitement par Afinitor (étude en ouvert). Cela a influé sur l'analyse des différences de survie globale liées au traitement.

RADIANT-4 (étude CRAD001T2302), une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, d'Afinitor en monothérapie, accompagnée des meilleurs soins de support (*best supportive care*, BSC), versus placebo plus BSC, a été conduite chez des patients avec des tumeurs neuroendocrines (TNE) non fonctionnelles bien différenciées (G1 ou G2) d'origine gastrointestinale ou pulmonaire avancées, sans antécédents ni symptômes actifs d'un syndrome carcinoïde. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'utilisation préalable d'analogues de la somatostatine (ASS), de l'origine de la tumeur et du statut de performance (WHO Performance Status) du patient.

Le critère principal de l'étude était la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS), évaluée selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST modifiée, version 1.0), sur la base de l'étude indépendante de radiographies.

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 10 mg/jour d'évérolimus en ouvert. Après la deuxième analyse intermédiaire, le comité indépendant de surveillance des données a recommandé d'arrêter prématurément cette étude, car le critère principal d'évaluation avait été atteint.

Au total, 416 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 dans le bras Afinitor (n = 277) ou le bras placebo (n = 139). Les données démographiques étaient équilibrées (âge médian [61 ans ; intervalle 27–85], 77% d'hommes, 88% de Caucasiens, nombre de traitements VEGFR-TKI préalables [1 traitement : 74%, 2 traitements : 26%]).

Afinitor a été supérieur au placebo quant au critère principal d'évaluation, la survie sans progression : la réduction de 67% du risque de progression ou de décès a été statistiquement significative (voir [tableau 4](#)).

Tableau 4 : Résultats de la survie sans progression

Population	n	Afinitor n = 277	Placebo n = 139	Rapport de risque (IC 95%)	Valeur p
Survie médiane sans progression (mois) (IC 95%)					
Analyse principale					
Tous les patients (analyse centrale indépendante en aveugle)	416	4,9 (de 4,0 à 5,5)	1,9 (de 1,8 à 1,9)	0,33 (de 0,25 à 0,43)	< 0,001 ^a

^a test du log-rank stratifié

Les taux de survie sans progression à 6 mois étaient de 36% pour Afinitor, contre 9% pour le placebo.

Une réponse tumorale objective confirmée a été observée chez 5 patients (2%) traités par Afinitor et chez aucun patient sous placebo. Le bénéfice en termes de survie sans progression reflète ainsi en premier lieu la population présentant une stabilisation de la maladie (correspond à 67% du groupe traité par Afinitor).

Les résultats finaux concernant la survie globale ont mis en évidence une tendance en faveur d'Afinitor ; la différence entre les deux groupes de traitement n'était pas statistiquement significative (rapport de risque 0,90; IC: 0,71–1,14; p = 0,183). Un passage du bras placebo au traitement ouvert par Afinitor chez les patients ayant connu une progression de la maladie a été

réalisé chez 111 patients sur 139 (79,9%). Ce passage pourrait avoir empêché la mise en évidence d'une différence quant à la survie globale liée aux traitements.

Autres études

Les stomatites sont l'effet indésirable le plus fréquemment signalé chez les patients traités par Afinitor (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables »). Dans le cadre d'une étude post-commercialisation à un bras menée sur des femmes ménopausées porteuses d'un cancer du sein avancé ($n = 92$), les patientes ont reçu, dès le début du traitement par Afinitor (10 mg/jour) et exémestane (25 mg/jour), un traitement topique avec des bains de bouche de dexaméthasone (0,5 mg/5 ml) en solution orale sans alcool, dans le but de réduire l'incidence et la sévérité des stomatites (quatre fois par jour pendant les 8 premières semaines de traitement). L'incidence des stomatites de grade ≥ 2 à 8 semaines était de 2,4% ($n = 2/85$ patientes analysables), ce qui est inférieur aux valeurs historiquement rapportées. L'incidence des stomatites de grade 1 était de 18,8% ($n = 16/85$) et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Le profil de sécurité dans cette étude concordait avec le domaine d'utilisation connu pour l'évérolimus en oncologie, à l'exception d'une fréquence légèrement augmentée des candidoses orales, rapportées chez 2,2% ($n = 2/92$) des patientes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration de comprimés d'Afinitor à des patients atteints de tumeurs solides avancées, les concentrations maximales (C_{max}) d'évérolimus sont atteintes en 1 à 2 heures après l'administration quotidienne d'une dose orale de 5 à 70 mg d'évérolimus, à jeun ou avec un repas léger sans matières grasses. La C_{max} est proportionnelle à la dose pour des posologies journalières comprises entre 5 et 10 mg. À des doses uniques supérieures ou égales à 20 mg, la C_{max} est proportionnellement inférieure à la dose. L'ASC est cependant proportionnelle à la dose sur l'ensemble de la fourchette posologique de 5 à 70 mg.

Influence de l'alimentation: chez les volontaires sains, des repas riches en graisses ont diminué l'exposition systémique (ASC) de comprimés à 10 mg d'Afinitor de 22% et la concentration sanguine maximale (C_{max}) de 54%. Les repas pauvres en graisses ont réduit l'ASC de 32% et la C_{max} de 42%. L'alimentation n'a cependant eu aucune action manifeste sur la courbe concentration-temps dans la phase post-absorption.

Distribution

Le rapport sang-plasma de l'évérolimus est dépendant de la concentration dans l'intervalle allant de 5 à 5000 ng/ml et est de 17% à 73%. La quantité d'évérolimus présente dans le plasma correspond à environ 20% des concentrations sanguines observées chez les patients cancéreux traités par 10 mg/jour d'Afinitor. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 74% chez les sujets sains et chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère.

Métabolisme

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

Troubles de la fonction rénale

Dans une analyse de pharmacocinétique de population chez 170 patients atteints d'un cancer avancé, la clairance de la créatinine (25–178 ml/min) n'a exercé aucun effet significatif sur la clairance orale (Cl/F) de l'évérolimus. La pharmacocinétique de l'évérolimus n'a pas été influencée par une atteinte rénale après la transplantation (clairance de la créatinine comprise entre 11 et 107 ml/min).

Patients âgés

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients cancéreux, l'âge (27 à 85 ans) n'a eu aucun effet significatif sur la clairance orale de l'évérolimus (Cl/F: intervalle 4,5–54,7 litres/heure).

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Afinitor n'a aucune indication chez les patients pédiatriques cancéreux (voir « Posologie et mode d'administration »).

Groupes ethniques

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, la clairance orale (Cl/F) est en moyenne 20% plus élevée chez les patients transplantés de race noire.

Relation entre exposition et réponse

Il y a eu une interaction modérée entre la diminution de la phosphorylation de 4E-BP1 (P4E-BP1) dans le tissu tumoral et la C_{min} moyenne de l'évérolimus à l'état d'équilibre dans le sang après une administration quotidienne de 5 mg ou de 10 mg d'évérolimus. D'autres données suggèrent que l'inhibition de la phosphorylation de la S6 kinase est très sensible à l'inhibition de mTOR par l'évérolimus. L'inhibition de la phosphorylation d'eIF-4 G a été complète après une dose quotidienne de 10 mg pour toutes les valeurs de la C_{min} .

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 des tubes séminifères, diminution du nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes et atrophie utérine) chez plusieurs espèces; les poumons (augmentation du nombre de macrophages alvéolaires) chez le rat et la souris; et les yeux (opacités des fibres antérieures du cristallin) seulement chez le rat. Des modifications rénales mineures ont été retrouvées chez le rat (dépôts accrus de lipofuscine dans l'épithélium tubulaire, liés à l'âge, augmentation de l'hydronéphrose) et la souris (aggravation de lésions préexistantes). Aucun signe de néphrotoxicité n'a été observé chez le singe et le cochon nain.

L'évérolimus a semblé aggraver spontanément des pathologies préexistantes (myocardite chronique chez le rat, infections du plasma et du cœur par le virus Cocksackie chez le singe,

infestation coccidienne du tractus gastro-intestinal chez le cochon nain, lésions cutanées chez la souris et le singe). Ces événements ont été généralement observés à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs aux niveaux d'exposition thérapeutique, à l'exception des événements constatés chez le rat, qui se sont produits à des niveaux inférieurs à l'exposition thérapeutique en raison d'une distribution tissulaire élevée.

Toxicité à long terme (ou toxicité en cas d'administration répétée)

L'administration d'évérolimus chez la souris et le rat pendant des durées allant jusqu'à 2 ans n'a révélé aucun potentiel oncogène jusqu'aux doses les plus élevées, correspondant respectivement à 3,9 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

Mutagenicité

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé d'activité clastogène ou mutagène.

Toxicité sur la reproduction

Au cours d'une étude de fertilité chez le rat mâle, un effet sur la morphologie testiculaire a été constaté à des doses supérieures ou égales à 0,5 mg/kg. La motilité et le nombre de spermatozoïdes et le taux plasmatique de testostérone ont été diminués à la dose de 5 mg/kg correspondant aux niveaux d'exposition thérapeutique (52 ng h/ml, resp. 414 ng h/ml par rapport à une exposition chez l'homme de 560 ng h/ml à la dose de 10 mg/jour) et ont entraîné une diminution de la fertilité des mâles. Il y a eu des signes de réversibilité. Chez les rates, des doses orales d'évérolimus $\geq 0,1$ mg/kg (correspondant à une exposition plasmatique de seulement 4% de l'ASC_{0-24h} chez des patientes sous doses journalières de 10 mg) ont induit des pertes préimplantatoires accrues, ce qui laisse supposer l'existence d'une diminution de la fertilité féminine due au médicament.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet

6.2. Durée de conservation

36 mois

6.3. Précautions particulières de conservation

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention « EXP » sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité et ne pas conserver au-dessus de 30 °C.

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

6.4. Nature du conditionnement primaire

Les comprimés AFINITOR sont conditionnés sous blister en polyamide/Alu/PVC - Aluminium, boîte de 30.

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicaments soumis à prescription médicale.

Tableau A (liste I).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : NOVARTIS PHARMA

MAROC S.A

Date de publication : Septembre 2026