

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Afinitor 2,5 mg comprimés
Afinitor 5 mg comprimés
Afinitor 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Afinitor 2,5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 2,5 mg d'évérolimus.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 74 mg de lactose.

Afinitor 5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 5 mg d'évérolimus.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 149 mg de lactose.

Afinitor 10 mg comprimés

Chaque comprimé contient 10 mg d'évérolimus.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 297 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Afinitor 2,5 mg comprimés

Comprimé ovale de couleur blanche à légèrement jaunâtre d'approximativement 10,1 mm de longueur et 4,1 mm de largeur, à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention «LCL» gravée sur une face et «NVR» sur l'autre face.

Afinitor 5 mg comprimés

Comprimé ovale de couleur blanche à légèrement jaunâtre d'approximativement 12,1 mm de longueur et 4,9 mm de largeur, à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « 5 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Afinitor 10 mg comprimés

Comprimé ovale de couleur blanche à légèrement jaunâtre d'approximativement 15,1 mm de longueur et 6,0 mm de largeur, à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « UHE » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs

Afinitor 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 et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.

Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique

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

Tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire

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

Cancer du rein

Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Afinitor doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux.

Posologie

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

La dose recommandée d'évérolimus est de 10 mg 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 en cas d'effets indésirables

La prise en charge d'effets indésirables graves et/ou mal tolérés suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une réduction de dose et/ou une interruption temporaire du traitement par Afinitor. 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 elle 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'Afinitor

Effet indésirable	Sévérité¹	Adaptation de la posologie d'Afinitor
Pneumopathie non infectieuse	Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire 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 ≤ 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	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire le traitement à la même dose. En cas de récurrence de la stomatite à un Grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire 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 acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire le traitement à la même dose. En cas de récurrence de la toxicité à un Grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Envisager de ré-introduire le traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Evénements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Thrombopénie	Grade 2 (< 75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ré-introduire le traitement à la même dose.
	Grade 3 & 4 ($< 50 \times 10^9/l$)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.

Neutropénie	Grade 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ré-introduire le traitement à la même dose.
	Grade 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
Neutropénie fébrile	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) et absence de fièvre. Ré-introduire 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 particulières

Patients 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 quotidienne recommandée est de 7,5 mg.
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) – la dose quotidienne recommandée est de 5 mg.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) – Afinitor n'est recommandé que si le bénéfice attendu est supérieur au risque. Dans ce cas, la dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,5 mg.

Une adaptation posologique devra être effectuée si la fonction 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 d'Afinitor chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Afinitor doit être pris par voie orale une fois par jour à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments de façon constante (voir rubrique 5.2). Les comprimés d'Afinitor doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou 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. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été fréquemment rapportées chez des patients traités par Afinitor (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 lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou toutes autres causes non médicamenteuses ont été exclues par les 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 qui s'aggrave.

Chez les patients qui développent des modifications radiologiques évoquant une pneumopathie non infectieuse sans symptôme ou accompagnées de symptômes mineurs, le traitement par Afinitor peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée (Grade 2) ou sévère (Grade 3) l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à résolution des symptômes cliniques.

Chez 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 il 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 les infections virales notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des patients traités par Afinitor. Certaines de ces infections ont été sévères (conduisant par exemple à une septicémie, une insuffisance respiratoire ou hépatique) et parfois d'issue fatale.

Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection avec Afinitor. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et la guérison complète doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement par Afinitor. Au cours d'un traitement par Afinitor 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'arrêt temporaire ou définitif d'Afinitor doit être envisagé.

Si le diagnostic d'une infection fongique systémique invasive est fait, le traitement par Afinitor 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 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 manifestent par les symptômes comprenant de façon non exhaustive, anaphylaxie, dyspnée, érythème, douleur thoracique et œdème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires et 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 traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (par exemple ramipril) peuvent être plus à risque de développer un œdème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans altération de la respiration) (voir rubrique 4.5).

Stomatite

La stomatite, incluant ulcérations buccales et mucite, est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez des patients traités par Afinitor (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 Afinitor et exémestane a montré qu'une solution orale de corticoïdes 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 corticoïdes sans alcool utilisée en bain de bouche. Cependant les produits à base d'alcool, d'eau oxygénée, d'iode ou 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).

Insuffisance rénale

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

Analyses 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, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatininémie avant le début du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite.

Glycémie

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés (voir rubrique 4.8). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Afinitor est co-administré avec des médicaments pouvant induire une hyperglycémie. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant l'instauration du traitement par Afinitor.

Lipémie

Des cas de dyslipidémie (incluant des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés. Il est recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant le début du traitement par Afinitor et de manière régulière par la suite, 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). La numération formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite.

Tumeurs carcinoïdes fonctionnelles

Dans un essai randomisé, en double-aveugle et multicentrique, réalisé chez des patients avec des tumeurs carcinoïdes fonctionnelles, Afinitor en association à l'octréotide retard a été comparé au placebo associé à l'octréotide retard. L'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur le 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. En conséquence, la sécurité et l'efficacité d'Afinitor chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes fonctionnelles n'ont pas été démontrées.

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

Chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non fonctionnelles et présentant des facteurs de bon pronostic au diagnostic, (par exemple site tumoral primitif localisé à l'iléon 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 Afinitor. 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 ou de la glycoprotéine P (PgP) pompe à efflux de nombreux médicaments, doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'administration concomitante avec un inhibiteur ou un 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 peuvent être envisagés basés sur l'AUC prévisible (voir rubrique 4.5).

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/PgP entraîne, de façon considérable, une augmentation de la concentration plasmatique 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 Afinitor avec des inhibiteurs puissants n'est pas recommandé.

La prudence est requise lorsqu'Afinitor 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 Afinitor est administré en association à des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale (par exemple : 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 RCP (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).

L'utilisation d'Afinitor est uniquement recommandée 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 tolérance 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 Afinitor (voir rubrique 4.5).

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'Afinitor 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 un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (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 susceptibles d'augmenter les concentrations d'évérolimus

Les 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 susceptibles de diminuer les concentrations d'évérolimus

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

Tableau 2 Effets des autres substances actives sur l'évérolimus

Substances actives par interaction	Interaction – Modifications de AUC/C _{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants DE CYP3A4/PgP		
Kétoconazole	AUC ↑15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante d'Afinitor 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 DE CYP3A4/PgP		
Erythromycine	AUC ↑4,4 fois (intervalle 2,0-12,6) C _{max} ↑2.0 fois (intervalle 0,9-3,5)	Utilisation avec précaution quand l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP ne peut être évitée. Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, 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 suffisantes sur l'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'Afinitor utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante.
Imatinib	ASC ↑ 3,7-fois C _{max} ↑ 2,2-fois	
Vérapamil	AUC ↑3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	
Ciclosporine orale	AUC ↑2,7-fois (intervalle 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	
Cannabidiol (inhibiteur de la PgP)	ASC ↑2,5 fois C _{max} ↑2,5 fois	
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Diltiazem		
Dronédarone	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Amprenavir, fosamprenavir	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue (variation élevée des effets)	

Inducteurs puissants et modérés DE CYP3A4/PgP		
Rifampicine	AUC ↓63 % (intervalle 0-80 %) C _{max} ↓58 % (intervalle 10-70 %)	Eviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4. Si une administration concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4 est requise, une augmentation de la dose d'Afinitor de 10 mg par jour jusqu'à 20 mg par jour en utilisant une augmentation par palier de 5 mg ou moins est appliquée le 4 ^{ième} jour et 8 ^{ième} jour après l'initiation du traitement par l'inducteur. Cette dose d'Afinitor est établie pour ajuster l'AUC à l'intervalle de valeurs observées sans inducteur. Toutefois il n'existe aucune donnée clinique disponible avec cet ajustement de dose. Lorsque le traitement par l'inducteur puissant 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'Afinitor utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante.
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Efavirenz, nevirapine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Millepertuis (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Non étudiée. Diminution importante de l'exposition attendue.	Les préparations contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées pendant un traitement par Afinitor.

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

En fonction des résultats des études *in vitro*, au vu des concentrations systémiques obtenues avec des doses par voie orale de 10 mg, l'inhibition de la PgP, du CYP3A4 et du CYP2D6 est peu vraisemblable. 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'AUC (0-inf) du midazolam. Cet effet est susceptible d'être dû à l'inhibition du CYP3A4 intestinal par l'évérolimus. L'évérolimus peut donc modifier la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 administrés en association par voie orale. Toutefois, un effet cliniquement pertinent sur l'exposition aux substrats du CYP3A4 administrés par voie systémique n'est pas attendu (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'évérolimus et d'octréotide à libération prolongée a augmenté la C_{min} de l'octréotide avec un rapport des moyennes géométriques (évérolimus/placebo) de 1,47. Un effet cliniquement significatif sur l'efficacité de 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. En revanche, les taux correspondants d'oestradiol 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 tolérance.

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

Les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (par exemple ramipril) peuvent être plus à risque de développer un œdème de Quincke (voir rubrique 4.4).

Vaccinations

La réponse immunitaire à la vaccination peut être affectée. Ainsi, la vaccination au cours d'un traitement par Afinitor peut-elle être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Afinitor (voir rubrique 4.4). Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, anti-rubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins anti-amyotrophie, 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 d'avoir des enfants/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : 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 l'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 suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'évérolimus chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, incluant une toxicité embryonnaire et fœtale (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

L'évérolimus n'est pas recommandé chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer sans méthode contraceptive.

Allaitement

On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, les études chez le rat ont montré que l'évérolimus et/ou ses métabolites passaient facilement dans le lait (voir rubrique 5.3). Par conséquent, les femmes traitées par l'évérolimus 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 hommes et femmes est inconnue, néanmoins on a observé une aménorrhée (aménorrhée secondaire et autres irrégularités menstruelles) et un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculo-stimulantes (FSH) chez les patientes femmes. Les observations précliniques indiquent que le traitement par l'évérolimus peut diminuer la fertilité masculine et féminine (voir rubrique 5.3).

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

Afinitor 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 ont présenté de la fatigue au cours d'un traitement par Afinitor.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance est issu des données regroupées de 2 879 patients traités par Afinitor 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 tolérance étaient (par ordre décroissant) : stomatite, rash, fatigue, diarrhées, infections, nausées, diminution de l'appétit, anémie, dysgueusie, pneumopathie, œdèmes périphériques, hyperglycémie, asthénie, prurit, diminution du poids, hypercholestérolémie, épistaxis, toux et céphalées.

Les effets indésirables de Grades 3-4 les plus fréquents (fréquence $\geq 1/100$ à $< 1/10$) ont été : stomatite, anémie, hyperglycémie, infections, fatigue, diarrhées, pneumopathie, asthénie, thrombopénie, neutropénie, dyspnées, 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 des effets indésirables sous forme de tableau

Le Tableau 3 montre les catégories de fréquence des effets indésirables rapportés dans les analyses regroupées prises en compte pour la tolérance poolée. Les effets indésirables sont présentés selon les classes d'organe et les catégories de fréquences MedDRA. Les catégories de fréquences 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 doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Infections et infestations	
Très fréquent	Infections ^{a,*}
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie
Fréquent	Thrombopénie, 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 ^c , épistaxis, toux
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Hémoptysie, embolie pulmonaire
Rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite ^d , diarrhée, nausée
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 mains-pieds, exfoliation, lésion cutanée
Rare	Œdème de Quincke [*]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie [*] , augmentation de la créatininémie, insuffisance rénale [*]
Peu fréquent	Augmentation des mictions diurnes, insuffisance rénale aiguë [*]

Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Menstruation irrégulière ^c
Peu fréquent	Aménorrhée ^{e*}
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, zona, sepsis, abcès, et cas isolés d'infections opportunistes [par exemple : 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 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 identifié dans le cadre post-commercialisation</p> <p>g Effet indésirable identifié 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 cas rapportés au cours des études cliniques et spontanément après la commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment un cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est un effet attendu pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les rapports de pharmacovigilance relatifs à la notification spontanée, l'évérolimus a été associé à des notifications d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales) et de protéinurie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

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

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas de 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).

Personnes âgées

Lors de la mutualisation des données de tolérance, 37 % des patients traités par Afinitor avaient 65 ans ou plus. Le nombre de patients souffrant d'un effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement 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 les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), les stomatites, la fatigue et les dyspnées.

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les cas rapportés de surdosage chez l'homme sont très limités. Des doses uniques allant jusqu'à 70 mg ont été administrées avec une tolérance aiguë acceptable. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré dans tous les cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasiques, 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 dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. L'évérolimus se lie à la protéine intracellulaire FKBP-12 formant un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1 (mTORC1). L'inhibition du mTORC1 dont la voie de signalisation 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. Un substrat de mTORC1, S6K1 phosphoryle le domaine fonctionnel 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 cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs

BOLERO-2 (étude CRAD001Y2301), est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle d'Afinitor + exemestane *versus* placebo + exemestane, 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 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), sur la base de l'évaluation de l'investigateur (radiologie locale). Les analyses de confirmation de la SSP se sont 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 tolérance, 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).

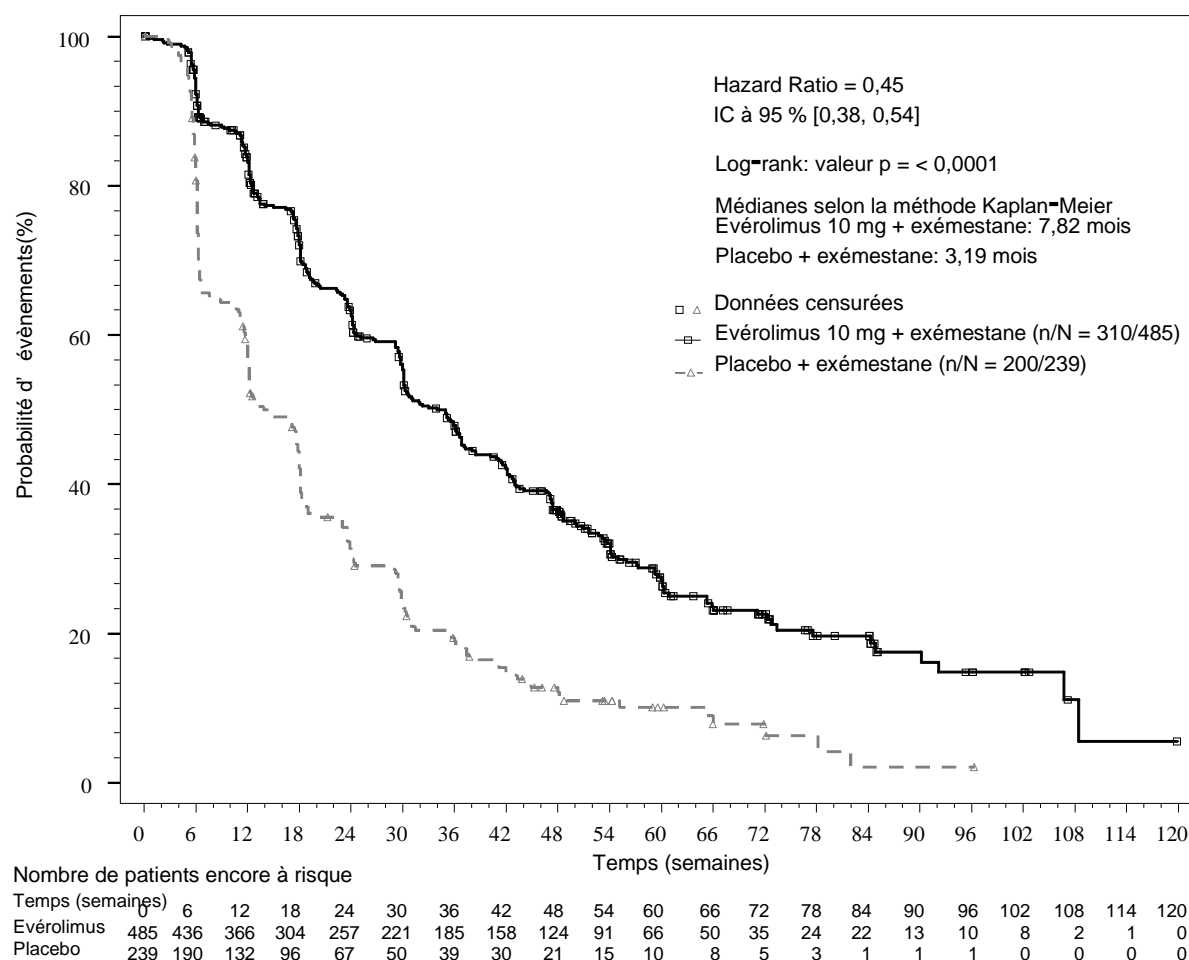
Au total, 724 patientes ont été randomisées selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'association évérolimus (10 mg par jour) + exémostane (25 mg par jour) (n = 485) ou l'association placebo + exémostane (25 mg par jour) (n = 239). Au moment de l'analyse finale de la SG, la durée médiane du traitement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

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). Il n'y a pas eu de cross over possible vers le groupe évérolimus + exémostane pour les patientes du groupe placebo + exémostane au moment de la progression de la maladie.

Tableau 4 Résultats d'efficacité de BOLERO-2

Analyse	Afinitor ^a n = 485	Placebo ^a n = 239	HR (rapport de risque)	Valeur de <i>p</i>
Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95 %)				
Evaluation radiologique selon 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 exémostane ^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 Sans objet ^e La valeur de <i>p</i> 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 confirmé par une analyse 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, statut des lésions uniquement osseuses lors de l'inclusion et présence de métastases viscérales, et à travers les sous-groupes pronostics et démographiques majeurs), un bénéfice en faveur du traitement évérolimus + exemestane a été observé avec un risque relatif (Hazard ratio, HR) estimé compris entre 0,25 et 0,60 *versus* placebo + exemestane.

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

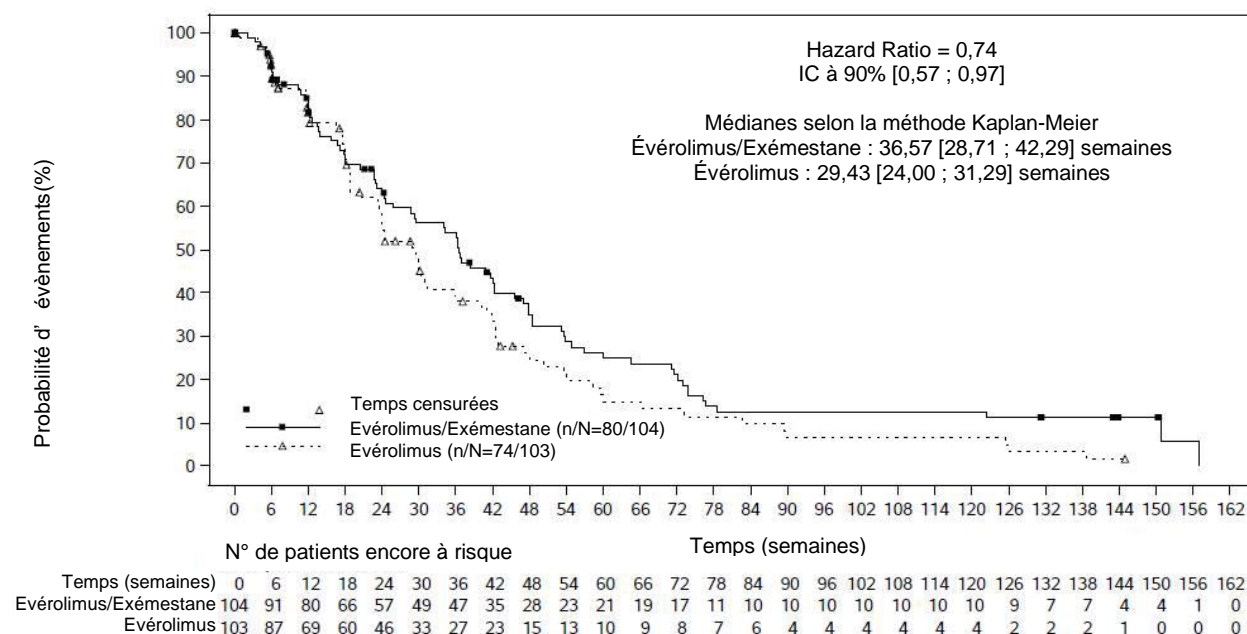
L'objectif principal de l'étude était d'estimer le HR de la SSP pour le traitement évérolimus + exemestane *versus* évérolimus seul. L'objectif secondaire clé était d'estimer le HR de la SSP pour le traitement évérolimus + exemestane *versus* capécitabine.

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) + exémestane (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 d'origine pancréatiques (pNET)

RADIANT-3 (étude CRAD001C2324), étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle d'Afinitor plus meilleur traitement de soutien (*BSC - best supportive care*) versus placebo plus BSC chez des patients atteints de pNET avancées, a démontré un bénéfice clinique statistiquement significatif d'Afinitor 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 pouvant faire partie du meilleur traitement de soutien.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la SSP évaluée au moyen des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). 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 Afinitor en ouvert.

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

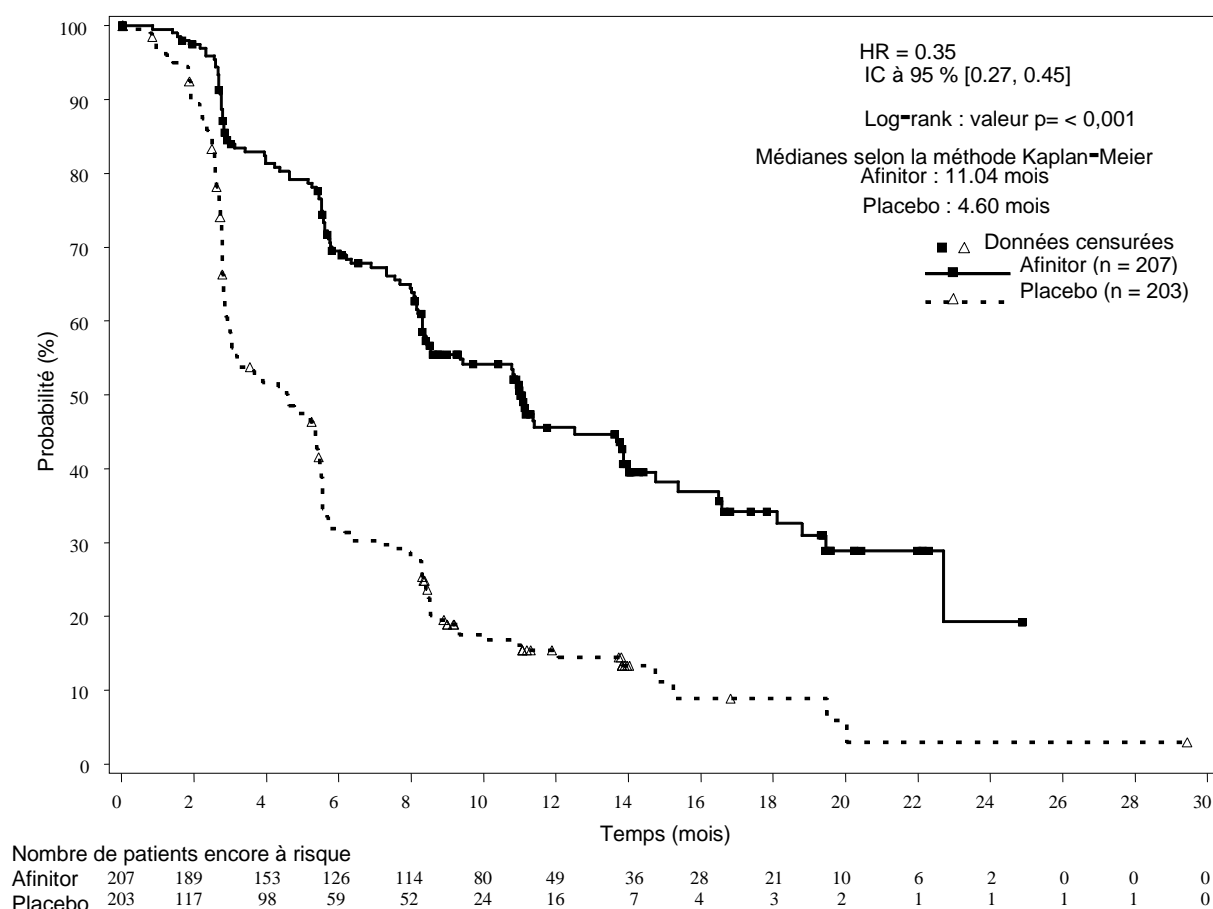
Au total, 410 patients ont été randomisés en 1:1 pour recevoir soit Afinitor 10 mg/jour ($n = 207$) soit un placebo ($n = 203$). Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées (âge médian 58 ans, hommes 55 %, Caucasiens 78,5 %). Cinquante-huit pour cent des patients des deux groupes avaient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

Suite à une progression de la maladie ou après levée de l'aveugle, 172 des 203 patients (84,7%) initialement randomisés dans le bras placebo ont reçu Afinitor 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 ont reçu évérolimus en ouvert et 44,1 semaines chez les 172 patients randomisés dans le bras placebo qui ont reçu évérolimus en ouvert.

Tableau 5 RADIANT-3 – Résultats en termes d'efficacité

Population	Afinitor n = 207	Placebo n = 203	HR (rapport de risque) (IC à 95 %)	Valeur de p
Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95 %)				
Evaluation radiologique de 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 (revue radiologique par l'investigateur)**



Tumeurs neuroendocrines avancées d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire

RADIANT-4 (étude CRAD001T2302), étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle évaluant Afinitor plus meilleur traitement de soutien (BSC - best supportive care) versus placebo plus BSC 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 syndrome carcinoïde antérieur ou en cours.

Le critère principal 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 complémentaire de la SSP était basée sur l'évaluation locale par les investigateurs. Les critères secondaires comprenaient la survie globale, le taux de réponse global, le taux de contrôle de la maladie, la sécurité d'emploi, 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 évérolimus (10 mg par jour) (n = 205) soit le placebo (n = 97). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient dans l'ensemble équilibrées (âge médian de 63 ans [intervalle 22 à 86], 76 % de caucasiens, 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 Afinitor 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.

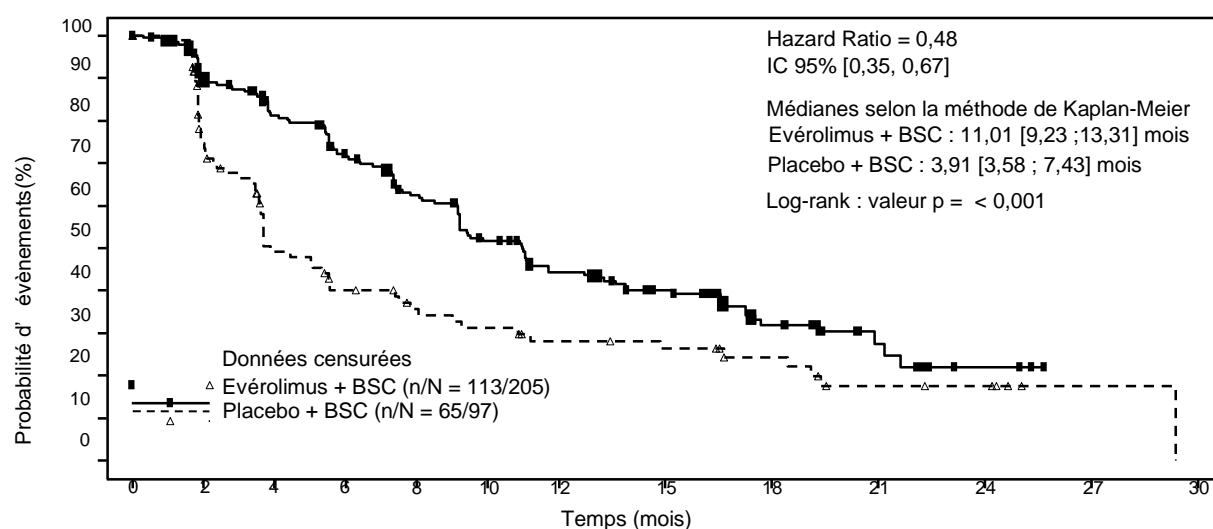
Les résultats d'efficacité pour le critère principal d'évaluation SSP (évaluation indépendante radiologique) ont été obtenus à partir de l'analyse finale de la SSP (voir Tableau 6 et Figure 4). Les résultats d'efficacité pour la SSP (évaluation radiologique par l'investigateur) ont été obtenus à partir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

Tableau 6 RADIANT-4 – Résultats en termes de Survie Sans Progression

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

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

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

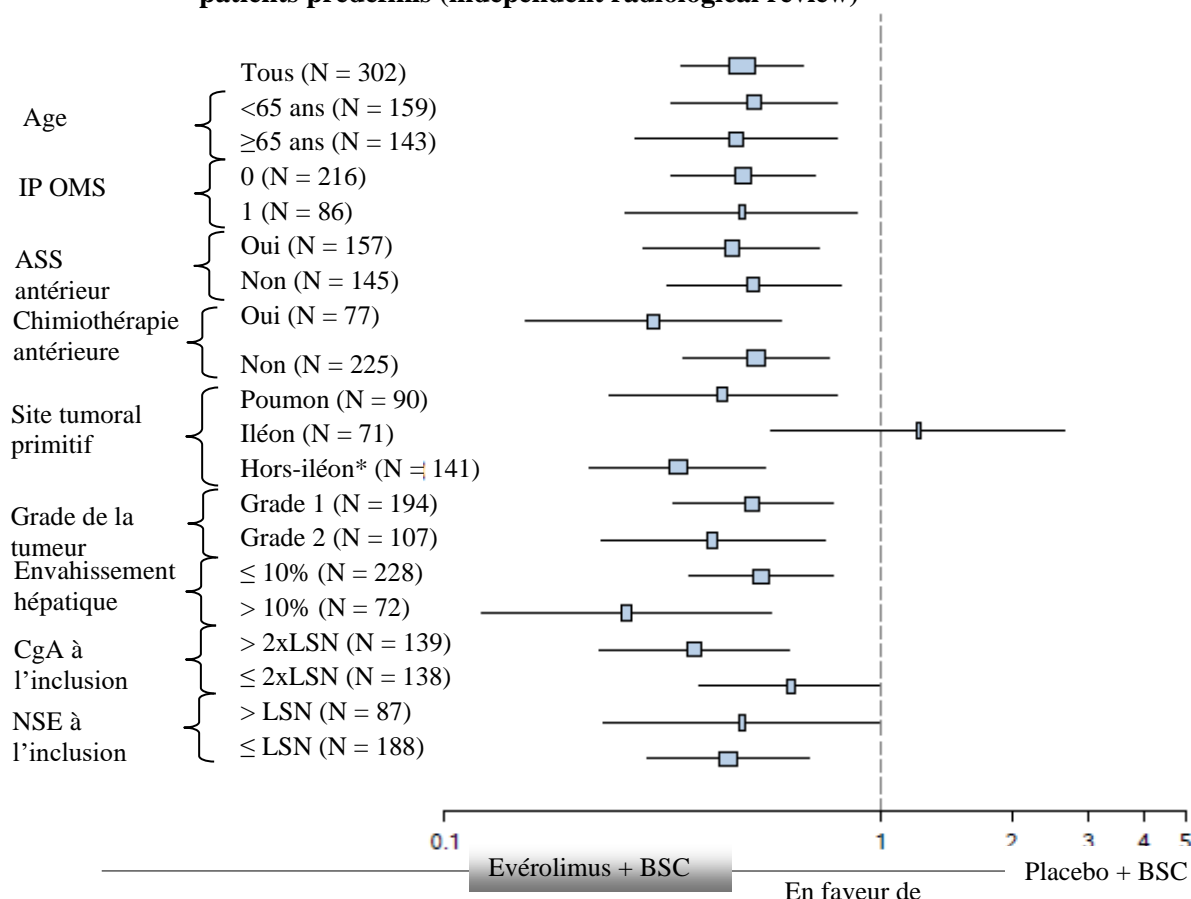


Nombre de patients encore à risque

Temps (mois)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Évérolimus	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 complémentaires, l'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 en termes de Survie Sans Progression par sous-groupes de patients prédéfinis (independent radiological review)



*Hors-iléon : estomac, colon, rectum, appendice, caecum, duodenum, jejunum, carcinome d'origine primitive inconnue et autres origines gastrointestinales

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 Afinitor 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.

Cancer du rein avancé

RECORD-1 (étude CRAD001C2240), une étude de phase III multicentrique internationale randomisée en double aveugle a été menée comparant Afinitor 10 mg/jour au placebo, administrés tous les deux en association avec un traitement symptomatique optimal (BSC - *best supportive care*) chez des patients ayant un cancer du rein 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 bévaccizumab 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 *versus* intermédiaire *versus* élevé) et du traitement anticancéreux antérieur (1 *versus* 2 VEGFR-TKI).

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 d'emploi, 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 Afinitor 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.

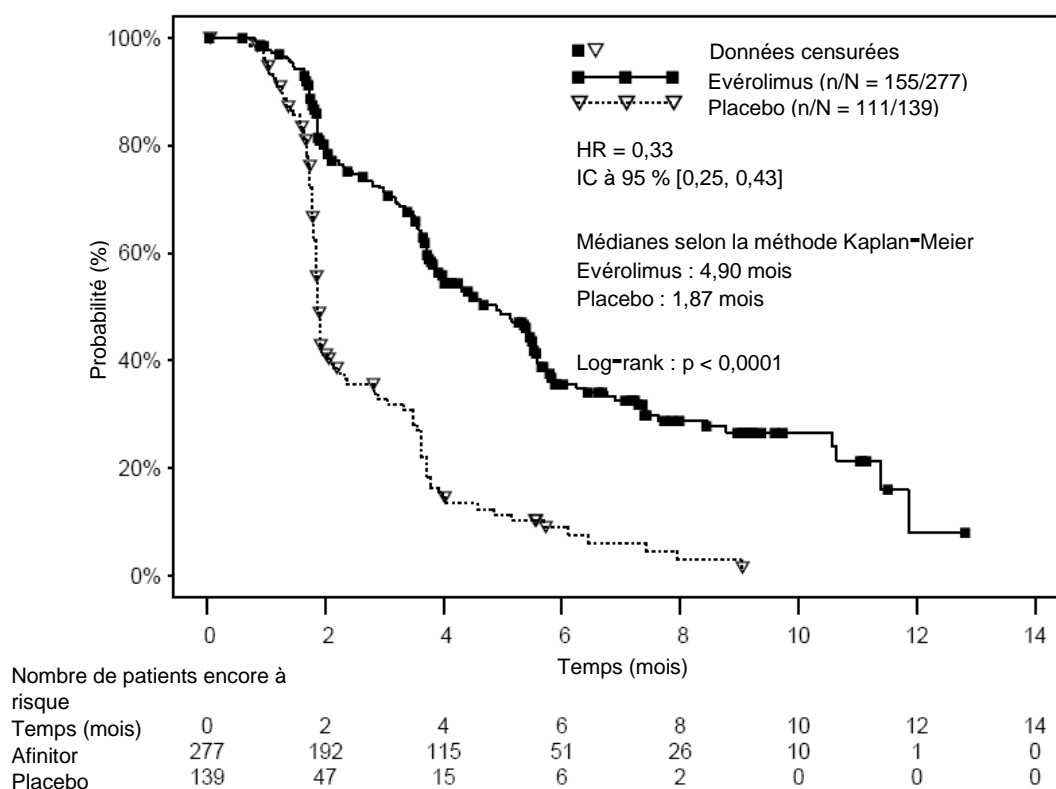
Au total, 416 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Afinitor (n = 277) ou le placebo (n = 139). Les caractéristiques démographiques étaient équilibrées (âge médian 61 ans ; [intervalle 27-85 ans], hommes 78 %, caucasiens 88 %, nombre de traitements antérieurs par un VEGFR-TKI [1 -74 %, 2 -26 %]). La durée moyenne du traitement en aveugle 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.

Afinitor 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 en termes de Survie Sans Progression

Population	n	Afinitor n = 277	Placebo n = 139	HR (IC à 95 %)	Valeur P ^a
		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 confirmation/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
Score pronostique MSKCC (revue centralisée indépendante en aveugle)					
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
Haut risque	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 survie sans progression Kaplan-Meier (revue centralisée indépendante)



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

Des réponses tumorales objectives confirmées ont été observées chez 5 patients (2 %) traités par Afinitor 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 Afinitor).

Aucune différence statistiquement significative entre les traitements n'a été observée sur la survie globale (Hazard ratio 0,87 intervalle de confiance [0,65-1,17] ; $P = 0,177$). Le traitement par Afinitor en ouvert après progression chez les patients qui avaient reçu préalablement au placebo (cross over) ne permettait pas la mise en évidence d'une différence pour le critère de survie globale entre les deux bras.

Autres études

La stomatite est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients traités par Afinitor (voir rubriques 4.4 et 4.8). Dans une étude post-autorisation en simple bras 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 en bain de bouche (4 fois par jour pendant les 8 premières semaines de traitement) à partir de l'initiation du traitement par Afinitor (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 de traitement 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 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 Afinitor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, de tumeurs neuroendocrines d'origine thoracique et de cancers du rein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez les patients ayant des tumeurs solides avancées, les concentrations maximales d'évérolimus sont atteintes à une durée médiane d'une heure après l'administration quotidienne d'une dose orale de 5 à 10 mg 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, l'exposition systémique avec l'évérolimus 10 mg (mesurée par l'ASC) est diminuée de 22 % et le pic plasmatique de la C_{\max} est diminué de 54 % lorsque le médicament est pris avec un repas riche en graisses. Avec un repas léger, l'ASC est diminuée de 32 % et la C_{\max} est diminuée de 42 %. Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase post-absorption.

Distribution

Le rapport sang-plasma de l'évérolimus est dépendant de la concentration (de 17 % à 73 % sur l'intervalle de 5 à 5 000 ng/ml). Environ 20 % de la concentration de l'évérolimus dans le sang total est retrouvée 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 volume de distribution 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 valeur moyenne de la clairance orale (CL/F) de l'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides recevant 10 mg par jour était de 24,5 l/h. La valeur moyenne de la demi-vie d'élimination était approximativement de 30 heures.

Il n'a pas été mené d'études d'excrétion spécifiques chez les patients cancéreux, mais des données sont disponibles chez les patients transplantés. Après administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarké 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-τ} a été dose-proportionnelle 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 mg et 10 mg. Le t_{max} est atteint 1 à 2 heures après l'administration. Il a été observé une corrélation significative entre l'ASC_{0-τ} 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'Afinitor comprimés en dose unique par voie orale chez 8 et 34 sujets présentant une insuffisance 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 les 8 sujets présentant une fonction hépatique normale.

Dans la seconde étude réalisée chez 34 sujets présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, une augmentation de l'exposition (c.a.d 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.

A partir 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, aucun effet significatif de la clairance de la créatinine (25-178 ml/mn) n'a été observé sur la clairance orale (Cl/F) de l'évérolimus. Une insuffisance rénale post-transplantation (clairance de la créatinine comprise entre 11 ml/mn et 107 ml/mn) 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, aucun effet significatif de l'âge (27 à 85 ans) sur la clairance orale de l'évérolimus n'a été observé.

Groupe 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, 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 liée à l'âge de la lipofuscine dans l'épithélium tubulaire, augmentations de l'hydronephrose) 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 exacerber spontanément des pathologies préexistantes (myocardite chronique chez le rat, infection 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 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 et 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. Ces altérations ont été réversibles.

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

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 se manifestant par une mortalité et une réduction du poids fœtal à un niveau d'exposition systémique inférieur au niveau thérapeutique. L'incidence de modifications et de malformations du squelette (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 augmentation des résorptions tardives.

Les études de génotoxicité évaluant les critères pertinents n'ont pas mis en évidence d'activité clastogène ou mutagène. L'administration d'évérolimus pendant des durées 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxytoluène
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté
Hypromellose
Crospovidone de type A
Lactose anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/polyamide/aluminium/PVC contenant 10 comprimés.

Afinitor 2,5 mg comprimés

Boîtes de 30 ou 90 comprimés.

Afinitor 5 mg comprimés

Boîtes de 10, 30 ou 90 comprimés.

Afinitor 10 mg comprimés

Boîtes de 10, 30 ou 90 comprimés.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

Afinitor 2,5 mg comprimés

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg comprimés

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg comprimés

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03 août 2009

Date de dernier renouvellement : 02 avril 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Afinitor 2,5 mg comprimés
évérolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg d'évérolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés
90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/538/009	30 comprimés
EU/1/09/538/010	90 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Afinitor 2,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Afinitor 2,5 mg comprimés
évérolimus

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Afinitor 5 mg comprimés
évérolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'évérolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés
30 comprimés
90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/538/007	10 comprimés
EU/1/09/538/001	30 comprimés
EU/1/09/538/003	90 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Afinitor 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Afinitor 5 mg comprimés
évérolimus

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Afinitor 10 mg comprimés
évérolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'évérolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés
30 comprimés
90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/538/008	10 comprimés
EU/1/09/538/004	30 comprimés
EU/1/09/538/006	90 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Afinitor 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Afinitor 10 mg comprimés
évérolimus

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Afinitor 2,5 mg comprimés
Afinitor 5 mg comprimés
Afinitor 10 mg comprimés
évérolimus

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'Afinitor et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Afinitor
3. Comment prendre Afinitor
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Afinitor
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Afinitor et dans quels cas est-il utilisé

Afinitor est un médicament anticancéreux qui contient une substance active appelée évérolimus. L'évérolimus réduit l'apport de sang à la tumeur et ralentit la croissance et l'extension des cellules cancéreuses.

Afinitor est utilisé chez les patients adultes pour traiter :

- le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées chez qui d'autres traitements (appelés « inhibiteurs non-stéroïdiens de l'aromatase ») ne permettent plus de contrôler la maladie. Il est administré avec un médicament appelé exémestane, un inhibiteur stéroïdien de l'aromatase, qui est utilisé dans le traitement hormonal du cancer du sein.
- des tumeurs avancées appelées tumeurs neuroendocrines d'origine gastrique, intestinale, pulmonaire ou pancréatique. Il est administré si les tumeurs sont inopérables et si elles ne produisent pas en excès d'hormones spécifiques ou d'autres substances naturelles apparentées.
- le cancer du rein (carcinome rénal avancé) à un stade avancé lorsque d'autres traitements (appelés « thérapie ciblée anti-VEGF ») n'ont pas été efficaces pour arrêter la progression de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Afinitor

Afinitor ne vous sera prescrit que par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux. Respectez attentivement les instructions du médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice. Si vous avez des questions sur Afinitor ou concernant la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, veuillez consulter votre médecin.

Ne prenez jamais Afinitor

- **si vous êtes allergique** à l'évérolimus, à des substances apparentées telles que le sirolimus ou le temsirolimus ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous pensez que vous pouvez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Afinitor :

- si vous avez des problèmes de foie ou si vous avez eu dans le passé une maladie qui aurait pu atteindre votre foie. Dans ce cas, il sera peut-être nécessaire de vous prescrire une dose différente d'Afinitor.
- si vous êtes diabétique (taux élevé de sucre dans le sang). Afinitor peut augmenter le taux sanguin de glucose et aggraver le diabète. Cela peut nécessiter un traitement par insuline ou par antidiabétiques oraux. Parlez-en à votre médecin si vous constatez que vous avez une sensation de soif excessive ou que vous urinez de façon plus fréquente.
- si vous devez être vacciné(e) pendant le traitement par Afinitor.
- si vous avez un taux élevé de cholestérol. Afinitor peut augmenter le cholestérol et/ou les autres graisses dans le sang.
- si vous avez eu récemment une opération chirurgicale majeure ou si la plaie n'est pas encore cicatrisée après la chirurgie. Afinitor peut augmenter le risque de problèmes liés à la cicatrisation des plaies.
- si vous avez une infection, cela peut nécessiter le traitement de l'infection avant l'instauration du traitement par Afinitor.
- si vous avez eu précédemment une hépatite B, car cette infection peut se réactiver au cours d'un traitement par Afinitor (voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- si vous avez reçu ou allez recevoir une radiothérapie.

Afinitor peut également :

- affaiblir votre système immunitaire. Ainsi, vous pouvez vous trouver exposé(e) au risque de contracter une infection pendant que vous prenez votre traitement par Afinitor. Si vous avez de la fièvre, ou tout autre signe d'infection, vous devez consulter votre médecin. Certaines infections peuvent être graves et peuvent avoir des conséquences fatales.
- avoir un effet sur votre fonction rénale. En conséquence, votre médecin surveillera votre fonction rénale au cours de votre traitement par Afinitor.
- provoquer essoufflement, toux et fièvre.
- provoquer des ulcérations buccales et des lésions buccales. Votre médecin devra peut-être arrêter ou suspendre votre traitement par Afinitor. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement à base de bains de bouche, de gels ou d'autres produits. Certains bains de bouche et gels peuvent aggraver les ulcérations, aussi, n'essayez aucun traitement sans avoir au préalable consulté votre médecin. Votre médecin pourrait prescrire à nouveau le traitement par Afinitor à la même dose ou à une dose plus faible.
- provoquer des complications de la radiothérapie. Des complications sévères de la radiothérapie (tels que essoufflement, nausée, diarrhée, éruptions cutanées et douleur dans la bouche, les gencives et la gorge), y compris des cas mortels, ont été observés chez certains patients qui prenaient de l'évérolimus en même temps que la radiothérapie ou qui prenaient de l'évérolimus peu de temps après avoir reçu une radiothérapie. De plus, des phénomènes de rappel (compréhant rougeur cutanée ou inflammation pulmonaire au niveau d'un site précédemment irradié) ont été rapportés chez des patients ayant préalablement reçu une radiothérapie. Informez votre médecin si vous prévoyez de recevoir une radiothérapie prochainement, ou si vous avez déjà reçu une radiothérapie.

Si vous ressentez ces symptômes, **veuillez-en informer votre médecin.**

Vous aurez régulièrement des contrôles sanguins pendant le traitement. Ils permettront de contrôler le taux de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes) dans votre organisme pour savoir si Afinitor a des effets indésirables sur ces cellules. Des contrôles sanguins seront également pratiqués pour surveiller vos fonctions rénale (taux de créatinine) et hépatique (taux de transaminases) et votre taux de sucre dans le sang (glycémie) et de cholestérol parce qu'ils peuvent eux aussi être modifiés par Afinitor.

Enfants et adolescents

Afinitor ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent (en dessous de 18 ans).

Autres médicaments et Afinitor

Afinitor peut interférer avec certains autres médicaments. Si vous prenez d'autres médicaments en même temps qu'Afinitor, il sera peut-être nécessaire que votre médecin modifie la dose d'Afinitor ou des autres médicaments.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables avec Afinitor :

- le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le fluconazole et les autres antifongiques utilisés pour traiter les infections fongiques.
- la clarithromycine, la téli-thromycine ou l'érythromycine, antibiotiques utilisés pour traiter certains types d'infections bactériennes.
- le ritonavir et d'autres médicaments utilisés dans le traitement du SIDA (infection VIH).
- le vérapamil ou le diltiazem utilisés pour traiter les affections cardiaques ou l'hypertension.
- la dronédarone, un médicament utilisé pour aider à réguler les battements de votre cœur.
- la ciclosporine, un médicament utilisé pour empêcher l'organisme de rejeter les organes transplantés.
- l'imatinib, utilisé pour inhiber la croissance de cellules anormales.
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (tel que ramipril) utilisés pour traiter une tension élevée du sang ou pour d'autres problèmes cardiovasculaires.
- la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression.
- le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité d'Afinitor :

- la rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose.
- l'éfavirenz ou la névirapine, utilisés dans le traitement de l'infection VIH/SIDA.
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour traiter la dépression et d'autres affections.
- la dexaméthasone, un corticoïde utilisé pour traiter de nombreux types d'affections, incluant les troubles inflammatoires ou immunitaires.
- la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital et les autres anti-épileptiques utilisés pour faire cesser les convulsions ou les crises d'épilepsie.

Ces médicaments doivent être évités pendant le traitement par Afinitor. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin le remplacera peut-être par un autre ou pourra modifier la dose d'Afinitor.

Afinitor avec des aliments et boissons

Évitez de consommer du pamplemousse (ou également du jus de pamplemousse) pendant le traitement par Afinitor. Cela peut augmenter la quantité d'Afinitor dans le sang, potentiellement à un niveau dangereux.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Afinitor peut nuire à votre fœtus et son utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, informez votre médecin qui vous expliquera quels sont les risques possibles si ce médicament est pris pendant la grossesse.

Les femmes qui peuvent débiter une grossesse doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement. Si malgré ces mesures, vous pensez que vous pouvez être enceinte, demandez conseil à votre médecin **avant** de reprendre Afinitor.

Allaitement

Afinitor peut nuire à votre nourrisson qui est nourri par le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement et pendant les 2 semaines qui suivent la prise de la dernière dose d'Afinitor. Si vous allaitez, informez votre médecin.

Fertilité féminine

Une absence des règles (aménorrhée) a été observée chez certaines patientes recevant Afinitor.

Afinitor peut avoir un effet sur la fertilité féminine. Prévenez votre médecin si vous souhaitez avoir un enfant.

Fertilité masculine

Afinitor peut avoir un effet sur la fertilité masculine. Prévenez votre médecin si vous souhaitez être le père d'un enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous vous sentez fatigué(e) de façon inhabituelle (la fatigue est un effet indésirable très fréquent), faites attention quand vous conduisez des véhicules et utilisez des machines.

Afinitor contient du lactose

Afinitor contient du lactose (sucre présent dans le lait). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Afinitor

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 10 mg en une prise par jour. Votre médecin vous dira combien de comprimés d'Afinitor vous devez prendre.

Si vous avez des problèmes au foie, votre médecin pourra vous faire débiter le traitement à une dose plus faible d'Afinitor (2,5, 5 ou 7,5 mg par jour).

Si vous présentez certains de ces effets indésirables au cours de votre traitement par Afinitor (voir rubrique 4), votre médecin pourra réduire la dose de votre traitement ou arrêter votre traitement pendant une courte durée ou définitivement.

Prenez Afinitor une fois par jour, au même moment de la journée tous les jours avec ou sans aliment de façon constante.

Avalez le(s) comprimé(s) entier(s) avec un verre d'eau. Ils ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

Prenez les comprimés avec ou sans aliments (voir également « Aliments et boissons »).

Si vous avez pris plus d'Afinitor que vous n'auriez dû

- Si vous avez pris trop d'Afinitor, ou si une autre personne a pris accidentellement vos comprimés, consultez immédiatement votre médecin ou un hôpital. Un traitement médical d'urgence pourra être nécessaire.
- Montrez la boîte de comprimés et cette notice pour que le médecin sache ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Afinitor

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser les comprimés que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Afinitor

Vous ne devez pas arrêter de prendre Afinitor sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

ARRETEZ de prendre Afinitor et demandez immédiatement l'aide d'un médecin si vous présentez l'un des signes de réaction allergique suivants :

- Difficulté à respirer ou à avaler
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- Démangeaisons sévères de la peau, avec une éruption rouge ou bosse rouge

Les effets indésirables graves d'Afinitor incluent :**Très fréquents** (*pouvant affecter plus de 1 patient sur 10*)

- Augmentation de la température, frissons (signe d'une infection)
- Fièvre, toux, difficulté à respirer, respiration sifflante (signes d'une inflammation des poumons, également connue sous le nom de pneumonie)

Fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10*)

- Soif excessive, émission d'urine importante, augmentation de l'appétit avec une perte de poids (signes d'un diabète)
- Saignement (hémorragie), par exemple dans la paroi intestinale
- Diminution importante de l'émission d'urine (signe d'une défaillance rénale)

Peu fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100*)

- Fièvre, éruption cutanée, douleur et inflammation des articulations, ainsi que fatigue, perte d'appétit, nausée, jaunisse (jaunissement de la peau), douleur dans la partie haute de l'abdomen du côté droit, selles pâles, urine foncée (peuvent être des signes de réactivation d'une hépatite B)
- Essoufflement, difficulté à respirer en position allongée, gonflement des pieds ou des jambes (signes d'une défaillance cardiaque)
- Gonflement et/ou douleur dans une des jambes, souvent dans le mollet, une rougeur ou une peau chaude dans la zone affectée (signes d'un blocage d'un vaisseau sanguin (veine) dans les jambes dû à un caillot de sang)
- Survenue soudaine d'un essoufflement, douleur de la poitrine ou crachat de sang (signes potentiels d'une embolie pulmonaire, une maladie qui survient lorsqu'une ou plusieurs artères de vos poumons sont bloquées)
- Diminution importante de l'émission d'urine, gonflement des jambes, sensation de confusion, douleur dans le dos (signes d'une défaillance soudaine de vos reins)
- Eruption, démangeaison, urticaire, difficulté à respirer ou à avaler, étourdissement (signes d'une réaction allergique grave, également connue sous le nom d'hypersensibilité)

Rares (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000*)

- Essoufflement ou respiration rapide (signes d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë)

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, prévenez immédiatement votre médecin car ils peuvent avoir des conséquences sur votre survie.

Les autres effets indésirables possibles d'Afinitor incluent :

Très fréquents (*pouvant affecter plus d'1 patient sur 10*)

- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Perte d'appétit
- Sens du goût perturbé (dysgueusie)
- Maux de tête
- Saignement du nez (épistaxis)
- Toux
- Ulcérations de la bouche
- Estomac dérangé incluant une sensation de mal au cœur (nausées) ou diarrhée
- Eruption cutanée
- Démangeaisons (prurit)
- Sensation de faiblesse ou fatigue
- Fatigue, essoufflement, étourdissement, pâleur cutanée, signes d'un taux faible de globules rouges (anémie)
- Gonflement des bras, mains, pieds, chevilles ou d'une autre partie du corps (signes d'un œdème)
- Perte de poids
- Taux élevé de lipides (graisses) dans le sang (hypercholestérolémie)

Fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10*)

- Saignements spontanés ou bleus (signes d'un taux faible de plaquettes, également connu sous le nom de thrombopénie)
- Essoufflement (dyspnée)
- Soif, faible émission d'urine, urine foncée, peau rouge et sèche, irritabilité (signes de déshydratation)
- Troubles du sommeil (insomnies)
- Maux de tête, étourdissement (signe d'une tension artérielle élevée, également connue sous le nom d'hypertension)
- Gonflement d'une partie ou de la totalité de votre bras (y compris les doigts) ou de votre jambe (y compris les orteils), sensation de lourdeur, mouvements restreints, inconfort (symptômes possibles d'un lymphœdème)
- Fièvre, mal de gorge ou ulcération de la bouche dû à des infections (signes d'un taux faible de globules blancs, leucopénie, lymphopénie et/ou neutropénie)
- Fièvre
- Inflammation de la paroi intérieure de la bouche, de l'estomac, de l'intestin
- Sècheresse buccale
- Brûlure à l'estomac (dyspepsie)
- Avoir mal au cœur (vomissements)
- Difficulté à avaler (dysphagie)
- Douleur abdominale
- Acné
- Eruption et douleur sur les paumes des mains et les plantes des pieds (syndrome mains-pieds)
- Rougeur de la peau (érythème)
- Douleur articulaire
- Douleur buccale
- Troubles menstruels tels que règles irrégulières
- Taux élevé de lipides (graisses) dans le sang (hyperlipémie, triglycérides augmentés)
- Taux faible de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Taux faible de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
- Taux faible de calcium dans le sang (hypocalcémie)
- Sécheresse cutanée, desquamation, lésions cutanées
- Troubles des ongles, ongles cassants
- Légère perte des cheveux
- Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique dans le sang (augmentation de l'alanine et aspartate aminotransférase)
- Résultats anormaux des tests de la fonction rénale dans le sang (augmentation de la créatinine)
- Gonflement de la paupière
- Protéines dans les urines

Peu fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100*)

- Faiblesse, saignements spontanés ou bleus et infections fréquentes avec des signes tels que fièvre, frissons, mal de gorge ou ulcérations dans la bouche (signes d'un taux faible de cellules dans le sang, également connu sous le nom de pancytopénie)
- Perte des sensations du goût (agueusie)
- Crachat de sang (hémoptysie)
- Troubles menstruels tels qu'absence de règles (aménorrhée)
- Émission d'urine plus fréquente pendant la journée
- Douleur dans la poitrine
- Cicatrisation des plaies anormale
- Bouffées de chaleur
- Écoulement oculaire avec démangeaisons et rougeurs, yeux roses ou rouges (conjonctivites)

Rares (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000*)

- Fatigue, essoufflement, étourdissements, pâleur cutanée (signes d'un taux faible de globules rouges dans le sang, éventuellement dû à un type d'anémie appelée érythroblastopénie)
- Gonflement du visage, autour des yeux, de la bouche et à l'intérieur de la bouche et/ou de la gorge, ainsi que de la langue et difficulté à respirer ou avaler (également connu sous le nom d'œdème de Quincke), peuvent être des signes d'une réaction allergique.

Fréquence indéterminée (*ne peut être estimée sur la base des données disponibles*)

- Réaction au niveau d'un site précédemment irradié, par exemple rougeur cutanée ou inflammation pulmonaire (phénomène de rappel)
- Aggravation des effets secondaires de la radiothérapie

Si ces effets indésirables deviennent sérieux, informez votre médecin et/ou pharmacien. La plupart des effets indésirables sont légers à modérés et disparaissent généralement si votre traitement est interrompu pendant quelques jours.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Afinitor

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Ouvrir la plaquette juste avant de prendre les comprimés.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Afinitor

- La substance active est l'évérolimus.
 - Chaque comprimé d'Afinitor 2,5 mg contient 2,5 mg d'évérolimus.
 - Chaque comprimé d'Afinitor 5 mg contient 5 mg d'évérolimus.
 - Chaque comprimé d'Afinitor 10 mg contient 10 mg d'évérolimus.
- Les autres composants sont butylhydroxytoluène, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, crospovidone de type A et lactose anhydre.

Comment se présente Afinitor et contenu de l'emballage extérieur

Afinitor 2,5 mg, comprimés, se présente sous forme de comprimés ovales de couleur blanche à légèrement jaunâtre. Les comprimés portent la mention « LCL » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Afinitor 5 mg, comprimés, se présente sous forme de comprimés ovales de couleur blanche à légèrement jaunâtre. Les comprimés portent la mention « 5 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Afinitor 10 mg, comprimés, se présente sous forme de comprimés ovales de couleur blanche à légèrement jaunâtre. Les comprimés portent la mention « UHE » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Afinitor 2,5 mg est présenté sous forme de plaquettes en boîtes de 30 ou 90 comprimés.

Afinitor 5 mg et Afinitor 10 mg sont présentés sous forme de plaquettes en boîtes de 10, 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations ou les dosages peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.