

Votubia®

Composition

Principe(s) actif(s): Evérolimus.

Excipient(s): Magnesii stearas, Lactosum monohydricum, Hypromellose, Crospovidonum (type A), Lactosum anhydricum, Antiox.: Butylhydroxytoluolum (E321), Excip. pro compresso.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés à 2.5 mg:

Comprimés oblongs, blancs à légèrement jaunâtres, à bords biseautés, sans barre de cassure, avec l'inscription «LCL» gravée sur une face et «NVR» sur l'autre.

Comprimés à 5 mg:

Comprimés oblongs, blancs à légèrement jaunâtres, à bords biseautés, sans barre de cassure, avec l'inscription «5» gravée sur une face et «NVR» sur l'autre.

Indications/Possibilités d'emploi

Chez les patients atteints de sclérose tubéreuse

- Pour le traitement d'un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) lorsqu'un traitement chirurgical n'est pas indiqué, à partir de l'âge de 3 ans.
- Pour le traitement d'angiomyolipomes rénaux ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale immédiate, à partir de l'âge de 18 ans.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement et la surveillance thérapeutique des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

Votubia doit être pris par voie orale une fois par jour, toujours à la même heure, puis soit toujours au cours des repas, soit toujours en dehors des repas. Les comprimés de Votubia doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent être ni mâchés ni écrasés.

Les patients qui ne peuvent pas avaler de comprimés doivent dissoudre entièrement les comprimés de Votubia dans un verre d'eau (environ 30 ml), en les mélangeant délicatement, immédiatement avant de les avaler. Le verre doit être rincé avec le même volume d'eau et celui-ci doit être également entièrement bu afin d'être sûr que la dose complète a été prise.

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

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

Posologie en cas de STB avec angiomyolipomes rénaux chez l'adulte

La dose recommandée de Votubia est de 10 mg une fois par jour.

Posologie en cas de STB avec ASCG chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans

Afin d'obtenir un effet thérapeutique optimal, il est nécessaire d'effectuer une titration soigneuse, sous surveillance de la concentration sanguine d'évérolimus à l'aide de tests validés. Environ 2 semaines

après la première dose, après une modification de la dose ou après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des principes actifs induisant ou inhibant le CYP3A4, ou après une modification du statut hépatique (classe de Child-Pugh), le taux résiduel doit être mesuré. Un traitement concomitant par un antiépileptique peut influencer le métabolisme de l'évérolimus (voir «Interactions»).

La dose initiale de Votubia recommandée pour le traitement des patients atteints d'un ASCG est présentée dans le tableau suivant:

Dose initiale de Votubia recommandée pour le traitement des patients atteints d'un ASCG

Surface corporelle (SC)	Dose initiale quotidienne
$\leq 1.2 \text{ m}^2$	2.5 mg
1.3 à 2.1 m^2	5 mg
$\geq 2.2 \text{ m}^2$	7.5 mg

La posologie doit être titrée afin d'obtenir un taux résiduel de 5 à 10 ng/ml. Si la concentration est inférieure à 5 ng/ml, la dose quotidienne peut être augmentée de 2.5 mg toutes les 2 semaines, en fonction de la tolérance du patient. Si les concentrations sont situées entre 10 et 15 ng/ml et que le patient a fait preuve d'une tolérance et d'une réponse tumorale adéquate, aucune réduction de la dose n'est nécessaire. La dose de Votubia devrait être réduite lorsque des taux résiduels $>15 \text{ ng/ml}$ sont observés.

Environ 3 mois après le début du traitement par Votubia, le volume de l'ASCG doit être évalué dans le but d'adapter consécutivement la posologie en tenant compte du volume de l'ASCG, des taux résiduels correspondant et de la tolérance. Une réponse a été observée pour des taux résiduels aussi bas que 2 ng/ml; une augmentation supplémentaire de la dose n'est pas forcément nécessaire dès lors qu'une efficacité acceptable a été obtenue (voir «Pharmacocinétique»).

Ajustements posologiques en cas de STB avec angiomyolipomes rénaux et en cas de STB avec ASCG

Des effets thérapeutiques indésirables graves et/ou inacceptables peuvent nécessiter une réduction passagère de la dose et/ou une interruption du traitement par Votubia. En cas de traitement à une dose supérieure à 2,5 mg, il convient de réduire la dose au dosage immédiatement inférieur (de 10 mg à 5 mg, de 5 mg à 2,5 mg).

S'il est nécessaire de diminuer la posologie chez des patients traités par 2.5 mg par jour, il faut envisager d'administrer une dose tous les deux jours.

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

En cas d'effets indésirables de grade 1, aucune adaptation de la posologie n'est habituellement nécessaire.

En cas d'effets indésirables de grade 2, une interruption temporaire du traitement peut s'avérer nécessaire jusqu'à l'amélioration des EI à un grade ≤ 1 . Dans la plupart des cas, le traitement peut ensuite être repris à la même dose. En cas de pneumonie, le traitement par Votubia doit être repris à une dose plus faible.

En cas d'effets indésirables de grade 3, une interruption temporaire du traitement est nécessaire jusqu'à l'amélioration des EI à un grade ≤ 1 . Le traitement par Votubia peut ensuite être repris à une dose plus faible.

En cas d'effets indésirables de grade 4, le traitement par Votubia doit être arrêté, sauf en cas de

thrombocytopénie et de neutropénie.

La dose doit également être réduite, généralement de 50%, en cas d'association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP. Un doublement de la dose quotidienne doit être envisagé en cas d'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions»).

Instructions spéciales pour la posologie

Pédiatrie

Votubia n'est pas recommandé pour le traitement de patients pédiatriques atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville avec des angiomyolipomes rénaux sans ASCG.

La sécurité et l'efficacité de Votubia chez les enfants âgés de 0 à 3 ans ne sont pas établies. Les recommandations posologiques pour les patients pédiatriques âgés de plus de trois ans et atteints d'un ASCG correspondent à celles des patients adultes atteints d'un ASCG; en présence d'une altération de la fonction hépatique, le traitement n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Patients âgés

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

Patients insuffisants rénaux

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (mais voir «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»).

Patients insuffisants hépatiques

Patients atteints d'une STB avec des angiomyolipomes rénaux

Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) – la dose recommandée est de 7.5 mg par jour

Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) – la dose recommandée est de 2.5 mg par jour

Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) – non recommandé. Lorsque le bénéfice escompté est supérieur au risque, une dose de 2.5 mg par jour ne doit pas être dépassée.

La dose devra être ajustée en cas de modification du statut hépatique (Child-Pugh) du patient au cours du traitement.

Patients atteints d'un ASCG associé à une STB

Dose initiale recommandée chez les patients insuffisants hépatiques > 18 ans

	Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh)	Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh)
Surface corporelle		
≤1.2 m ²	2.5 mg tous les deux jours	Non recommandé
1.3 m ² à 2.1 m ²	2.5 mg par jour	2.5 mg tous les deux jours
≥2.2 m ²	5 mg par jour	2.5 mg par jour

L'utilisation de Votubia n'est pas recommandée chez les patients atteints d'un ASCG et présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Les taux résiduels d'évérolimus dans le sang complet doivent être contrôlés environ deux semaines après le début du traitement ou après chaque modification du statut hépatique (classe de Child-Pugh). La

titration posologique doit avoir pour objectif l'obtention d'un taux résiduel situé entre 5 et 15 ng/ml. Lorsque les taux résiduels sont inférieurs à 5 ng/ml, la dose quotidienne peut être augmentée de 2.5 mg toutes les deux semaines si elle est bien tolérée.

Contre-indications

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

Mises en garde et précautions

Infections

L'évérolimus possède des propriétés immunosuppressives et peut favoriser la survenue d'infections bactériennes, fongiques, virales ou protozoaires, y compris des infections par des agents pathogènes opportunistes (voir «Effets indésirables»). Des infections localisées et systémiques (y compris des pneumonies), d'autres infections bactériennes, des infections fongiques invasives telles qu'aspergillose ou candidose et des infections virales, y compris une réactivation du virus de l'hépatite B, ont été décrites chez des patients traités par de l'évérolimus lors d'une affection oncologique. Certaines de ces infections ont été sévères (menant par exemple à une insuffisance respiratoire ou à une défaillance hépatique) et parfois d'issue fatale.

Les médecins et les patients doivent être informés du risque accru d'infection pendant le traitement par Votubia et être attentifs aux symptômes infectieux. Si nécessaire, un traitement approprié doit être instauré très rapidement. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et leur guérison doit être complète avant de débiter le traitement par Votubia. Il convient de surveiller les symptômes et les signes d'une infection pendant la prise de Votubia. Il convient en particulier de prendre en compte le risque infectieux augmenté chez les patients porteurs d'un shunt.

Si une infection est diagnostiquée, il convient d'initier immédiatement un traitement approprié et d'envisager l'interruption ou l'arrêt complet de Votubia. Si le diagnostic d'une infection fongique systémique invasive est posé pendant le traitement, ce dernier doit être arrêté immédiatement et définitivement, et le patient doit être traité par un antifongique approprié.

Pneumopathie non infectieuse

Les pneumopathies non infectieuses sont un effet de classe des dérivés de la rapamycine, y compris de l'évérolimus. Des cas de pneumopathie non infectieuse (y compris de pneumopathie interstitielle) ont été très souvent décrits chez des patients avec un carcinome rénal à un stade avancé traités par évérolimus. Certains d'entre eux ont été sévères et parfois d'issue fatale. Le diagnostic de pneumopathie non infectieuse doit être évoqué chez les patients présentant des signes et des symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou les autres causes non médicamenteuses ont été exclues par des investigations appropriées. Il convient de recommander aux patients de signaler immédiatement tout symptôme respiratoire nouveau ou s'aggravant.

Chez les patients qui développent des modifications radiologiques évoquant une pneumopathie non infectieuse, mais qui ne présentent pas ou peu de symptômes mineurs, le traitement par Votubia peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée (grade 2), l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à l'amélioration des symptômes. L'administration de corticostéroïdes peut être indiquée. Il est possible que le traitement par Votubia puisse être poursuivi avec une dose quotidienne réduite d'environ 50% par rapport à la dose antérieure.

En cas de symptômes sévères (grade 3 ou 4) de pneumopathie non infectieuse, le traitement par Votubia doit être arrêté. L'administration de corticostéroïdes peut être indiquée jusqu'à la disparition des symptômes cliniques. En cas de pneumonie non infectieuse de grade 3, le traitement par Votubia pourra

être réintroduit en fonction des circonstances cliniques individuelles, avec une dose quotidienne réduite d'env. 50% par rapport à la dose précédemment administrée.

Réactions d'hypersensibilité

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

Survenue de défaillance rénale

Des cas de défaillance rénale (y compris de défaillance rénale aiguë), dont certains d'issue fatale, ont été observés.

Ulcérations buccales

Des ulcérations buccales, une stomatite et une mucite buccale ont été observées chez les patients traités par Votubia (voir «Effets indésirables»). Dans ces cas, un traitement topique est recommandé, mais les bains de bouche à base d'alcool, de peroxyde, d'iode ou de thym doivent être évités car ils peuvent aggraver l'état. Les agents antimycotiques ne doivent être utilisés que si une infection fongique a été diagnostiquée (voir «Interactions»).

Examens de laboratoire et surveillance

- *Fonction rénale*: une augmentation généralement faible de la créatininémie et une protéinurie ont été rapportées dans les études cliniques (voir «Effets indésirables»). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, y compris l'urémie (BUN), la protéinurie et la créatininémie avant le début du traitement par Votubia et régulièrement par la suite.

- *Glycémie et lipidémie*: une hyperglycémie, une hyperlipidémie et une hypertriglycéridémie ont été rapportées dans les études cliniques (voir «Effets indésirables»). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant l'instauration du traitement par Votubia.

- *Insuffisance hépatique*

L'exposition à l'évérolimus était 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).

L'utilisation de l'évérolimus n'est pas recommandée chez les patients présentant une STB avec un ASCG ou des angiomyolipomes rénaux et une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Lorsque le bénéfice escompté est supérieur au risque, une dose de 2.5 mg par jour ne doit pas être dépassée chez les patients présentant une STB avec des angiomyolipomes rénaux et une insuffisance hépatique sévère.

- *Paramètres hématologiques*: une diminution de l'hémoglobine, des lymphocytes, des neutrophiles et des thrombocytes est survenue dans les études cliniques (voir «Effets indésirables»). La formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

Interactions

En raison du potentiel d'interactions médicamenteuses, la prudence est de rigueur lors de l'administration simultanée de Votubia et de substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et ayant un index thérapeutique étroit. Lorsque Votubia est utilisé en même temps que des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et ayant un index thérapeutique étroit, le patient doit être surveillé quant à l'apparition d'effets indésirables décrits dans l'information professionnelle du substrat du CYP3A4 administré par voie orale (voir «Interactions»).

Vaccinations

La réponse immunitaire à une vaccination peut être diminuée. Ainsi, les vaccinations au cours d'un traitement par Votubia peuvent être moins efficaces. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Votubia. Exemples de vaccins vivants: vaccin antigrippal intra-nasal, vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (bacille de Calmette-Guérin), vaccins contre la fièvre jaune, la varicelle et la typhoïde TY21a.

Lactose

Les patients souffrant de problèmes génétiques rares comme une intolérance au lactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Complications lors de la cicatrisation

Un retard de la cicatrisation des plaies est un effet de classe des dérivés de la rapamycine, auxquels appartient également Votubia. La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de Votubia en période péri-opératoire.

Fertilité

Une aménorrhée (y compris une aménorrhée secondaire) a été observée.

Les résultats précliniques indiquent que le traitement par Votubia peut diminuer la fertilité masculine (voir «Données précliniques»).

Interactions

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

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

Un traitement simultané par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la PgP (p.ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycine et télichromycine) devrait être évité. Une exposition drastiquement augmentée d'évérolimus (la C_{max} et l'AUC ont augmenté de respectivement 3.9 et 15 fois) chez les volontaires sains lorsque l'évérolimus a été administré en même temps que le kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la PgP) a été constatée.

Le traitement simultané par des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p.ex. érythromycine, vérapamil, ciclosporine, fluconazole, diltiazem, amprénavir, fosamprénavir ou aprépitant) et des inhibiteurs de la PgP requiert une prudence particulière. Réduisez la dose de Votubia lors de l'administration simultanée d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 et de la PgP (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»). En raison d'une variabilité interindividuelle, les adaptations de la dose proposées peuvent ne pas être optimales dans certains cas. C'est pourquoi une surveillance étroite des effets médicamenteux indésirables est recommandée. Une augmentation de l'exposition à l'évérolimus a été constatée chez des volontaires sains, lorsque l'évérolimus a été administré en même temps que les substances suivantes:

Érythromycine (un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la PgP; C_{max} et AUC augmentés de respectivement 2 et 4.4 fois).

Vérapamil (un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la PgP; C_{max} et AUC augmentés de respectivement 2.3 et 3.5 fois).

Ciclosporine (un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la PgP; C_{max} et AUC augmentés de respectivement 1.8 et 2.7 fois).

D'autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 et de la PgP, pour lesquels on attend une augmentation de la concentration sanguine de l'évérolimus, comprennent certains antifongiques (p.ex. fluconazole) et

inhibiteurs calciques (p.ex. diltiazem). Leurs effets n'ont pas fait l'objet d'études.

Le pamplemousse, le jus de pamplemousse et d'autres aliments connus pour influencer l'action du cytochrome P450 et de la PgP ne devraient pas être consommés durant le traitement.

Substances susceptibles de diminuer les concentrations sanguines d'évérolimus:

L'administration simultanée d'inducteurs puissants du CYP3A4 ou de la PgP devrait être évitée. Si Votubia doit être administrée en même temps qu'un inducteur puissant du CYP3A4 ou de la PgP (p.ex. rifampicine et rifabutine), un ajustement de la posologie est nécessaire.

Un traitement préalable de volontaires sains par plusieurs doses de rifampicine (un inducteur du CYP3A4 et de la PgP) de 600 mg par jour durant 8 jours, suivi d'une dose unique d'évérolimus, a augmenté la clairance de l'évérolimus après une dose orale de quasiment 3 fois et a diminué la C_{max} de 58% et l'AUC de 63%.

D'autres inducteurs puissants du CYP3A4 comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), les corticostéroïdes (p.ex. dexaméthasone, prednisone, prednisolone), les antiépileptiques (p.ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), des médicaments anti-VIH (p.ex. éfavirenz, névirapine) devraient également être évités. Ils n'ont pas fait l'objet d'études.

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

In vitro, l'évérolimus a inhibé, de manière compétitive, le métabolisme de la ciclosporine, un substrat du CYP3A4, et s'est avéré être un inhibiteur mixte du dextrométhorphan, un substrat du CYP2D6. Après une dose orale de 10 mg par jour ou de 70 mg par semaine, la C_{max} moyenne de l'évérolimus à l'état stationnaire ($C_{max,ss}$) était plus de 12 à 36 fois inférieure aux valeurs K_i de l'inhibition *in vitro*. Un effet de l'évérolimus sur le métabolisme de substrats du CYP3A4 et du CYP2D6 a donc été considéré comme peu probable. Toutefois, une inhibition du CYP3A4 et de la PgP dans l'intestin ne peut pas être exclue; l'évérolimus pourrait influencer la biodisponibilité de substrats du CYP3A4.

Lors de l'administration simultanée d'une dose orale de midazolam et d'évérolimus, la C_{max} du midazolam augmente de 25% et son $AUC_{(0-inf)}$ de 30%. Le rapport métabolique de l' $AUC_{(0-inf)}$ (1-hydroxy-midazolam/midazolam) et la $t_{1/2}$ terminale du midazolam étaient toutefois inchangés. Ceci laisse supposer que l'exposition accrue au midazolam est due aux effets de l'évérolimus dans le tractus gastro-intestinal lorsque les deux médicaments sont pris simultanément.

Des études avec des volontaires sains montrent qu'il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre Votubia et les inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase atorvastatine (un substrat du CYP3A4) et pravastatine (qui n'est pas substrat du CYP3A4).

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi de Votubia chez la femme enceinte. Les expérimentations animales ont révélé une toxicité de reproduction et une toxicité embryo-fœtale (voir «Données précliniques»).

Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Votubia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité.

Allaitement

On ignore si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel. Dans les expérimentations animales, l'évérolimus et/ou ses métabolites ont cependant été retrouvés en faible quantité dans le lait de rates allaitantes (voir «Données précliniques»). Les femmes traitées par évérolimus ne doivent donc pas

allaiter.

Femmes en âge de procréer

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

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

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

Effets indésirables

Les deux études suivantes confortent le profil de sécurité de Votubia:

- EXIST-2 (CRAD001M2302): il s'agit d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparant l'évérolimus (n=79) à un placebo (n=39) chez des patients atteints d'une STB avec des angiomyolipomes rénaux (n=113) ou atteints d'une lymphangioléiomyomatose sporadique (LAM) avec des angiomyolipomes rénaux (n=5). La durée médiane du traitement de l'étude en aveugle a été de 38.1 semaines (intervalle: de 2 à 105) pour les patients sous Votubia et de 34.0 semaines (intervalle: de 9 à 112) pour les patients sous placebo.

- CRAD001C2485: il s'agissait d'une étude de phase II, prospective, ouverte, menée avec l'évérolimus chez des patients atteints d'ASCG (n=28). La durée médiane du traitement de l'étude a été de 93.6 semaines (intervalle de 20.3 à 149.6). Au total, 16 patients sur 28 ont été traités par Votubia pendant au moins 21 mois.

Au total, 107 patients ont été traités par Votubia. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 10\%$) ont été: anémie, leucopénie, hypercholestérolémie, stomatite (incluant stomatite, stomatite aphteuse et ulcérations de la muqueuse buccale), nausées, acné, fatigue, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase. Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents, pour lesquels une relation avec le traitement a été suspectée, ont été: stomatite, neutropénie, aménorrhée et gastroentérite virale.

Fréquences: très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); très rares ($< 1/10\ 000$), y compris cas isolés.

Infections

Fréquents: infection urinaire, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures, otite

Circulation sanguine et lymphatique

Très fréquents: anémie (11,4%), leucopénie (10,1%)

Fréquents: thrombocytopénie

Système immunitaire

Fréquents: hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: hypercholestérolémie (20,3%)

Fréquents: hypophosphatémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, diminution de l'appétit, carence martiale

Troubles psychiatriques

Occasionnels: insomnie

Système nerveux

Fréquents: céphalées, dysgueusie, agueusie

Troubles oculaires

Fréquents: hyperémie oculaire

Troubles vasculaires

Fréquents: hypertension

Organes respiratoires

Fréquents: toux, épistaxis, pneumopathie

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents: stomatite (incluant stomatite, stomatite aphteuse et ulcérations de la muqueuse buccale) (77,2%), nausées (10,1%)

Fréquents: diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, ballonnements, gastrite

Troubles hépto-biliaires

Très fréquents: augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (43%), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (89%)

Troubles cutanés

Très fréquents: acné (15,2%)

Fréquents: dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, papules, rash

Troubles rénaux et urinaires

Très fréquents: augmentation de la créatininémie (11%)

Fréquents: défaillance rénale aiguë, protéinurie

Organes de reproduction et seins

Fréquents: aménorrhée, irrégularités menstruelles, ménorragie, saignements vaginaux, retard de règles

Troubles généraux

Très fréquents: fatigue (12,7%)

Fréquents: fièvre

Investigations

Très fréquents: augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase (10,1%)

Informations issues d'autres études cliniques

Dans des études cliniques, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'une hépatite B, parfois d'issue fatale. Il faut s'attendre à une réactivation des infections au cours d'une immunosuppression.

Des rapports d'études cliniques ont fait état d'une embolie pulmonaire.

Surdosage

Les cas de surdosage chez l'être humain sont très limités. La tolérance aiguë de doses uniques allant

jusqu'à 70 mg a été acceptable.

En cas de suspicion de surdosage, il est indispensable de mesurer le taux sanguin d'évérolimus. Des mesures générales de soutien doivent être instaurées dans tous les cas de surdosage.

L'évérolimus n'est pas connu pour être dialysable de façon significative (au cours d'une hémodialyse sur 6 heures, moins de 10% ont pu être éliminés).

Enfants et adolescents

Le nombre de patients pédiatriques ayant été exposés à des doses supérieures à 10 mg/m²/jour est limité. Aucun signe de toxicité aiguë n'a été constaté chez ces patients.

Propriétés/Effets

Code ATC

Groupe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de la protéine kinase, code ATC : L01XE10

Mécanisme d'action/pharmacodynamique

L'évérolimus est un inhibiteur du mTOR qui a une action ciblée sur le complexe de transduction des signaux mTOR-Raptor (mTORC1). Le mTOR est une sérine-thréonine kinase qui possède une fonction clé dans la cascade de transduction des signaux PI3K/AKT. L'évérolimus agit en se liant très spécifiquement à la protéine intracellulaire des récepteurs FKBP12. Le complexe FKBP12/évérilimus se lie au mTORC1 et inhibe la capacité de transduction des signaux de celui-ci. Conformément au rôle régulateur central du mTORC1, on a pu montrer que l'évérolimus diminue *in vivo* la prolifération des cellules tumorales, la glycolyse et l'angiogenèse dans des tumeurs solides et ainsi, inhibe la croissance tumorale par deux mécanismes indépendants: une activité anti-tumorale directe et une inhibition du compartiment stromal des tumeurs.

Deux régulateurs primaires de la transmission du signal mTORC1 sont les complexes 1 et 2 de la sclérose tubéreuse (TSC1, TSC2), supprimeurs de tumeurs. Une défaillance du TSC1 ou du TSC2 provoque une augmentation des concentrations de la rheb-GTP, une GTPase de la famille Ras qui interagit avec le complexe mTORC1 en l'activant. Dans le cadre de la sclérose tubéreuse, des mutations inactivatrices des gènes TSC1 ou TSC2 conduisent à la formation, dans tout le corps, d'hamartomes et d'astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (ASCG).

Dans un modèle murin neuronal de TSC avec une ablation du TSC1 dans la plupart des neurones durant le développement cortical, l'évérolimus a prolongé la survie médiane de 33 jours à plus de 100 jours. Le comportement, le phénotype et la prise pondérale se sont également nettement améliorés.

Etudes cliniques

Sclérose tubéreuse de Bourneville avec des angiomyolipomes rénaux

Une étude comparative, en double aveugle, multicentrique a été menée avec Votubia vs. placebo (rapport 2:1) chez des patients atteints de STB (n=113) ou de LAM sporadique (n=5) avec des angiomyolipomes rénaux.

La présence d'au moins un angiomyolipome ≥ 3 cm dans son diamètre le plus long à la TDM/IRM était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse des angiomyolipomes rénaux (le taux de réponse a été défini sur la base d'une évaluation radiologique centralisée indépendante, par une réduction du volume des angiomyolipomes $\geq 50\%$, l'absence de nouveaux angiomyolipomes ≥ 1 cm, l'absence d'augmentation du volume rénal $\geq 20\%$ et l'absence d'hémorragie liée à l'angiomyolipome de degré ≥ 2). L'analyse a été stratifiée en fonction de la prise simultanée d'antiépileptiques inducteurs

enzymatiques (AEIE) au moment de la randomisation (oui/non).

Les deux bras thérapeutiques étaient pour l'essentiel bien équilibrés sur le plan des données démographiques, des caractéristiques de la maladie au début du traitement et des traitements antérieurs contre l'angiomyolipome. L'âge médian était de 31 ans. 83.1% des patients avaient des angiomyolipomes ≥ 4 cm (28.8% des patients avaient des angiomyolipomes ≥ 8 cm), 78.0% des patients avaient des angiomyolipomes bilatéraux et 39.0% des patients avaient subi par le passé une embolisation rénale/néphrectomie. Le taux de réponse dans le bras traité par Votubia a été de 41.8% (IC à 95%: 30.8 - 53.4) versus 0% dans le bras ayant reçu le placebo (IC à 95%: 0 - 9.0). Aucun des patients sous Votubia n'a nécessité de traitement chirurgical ou d'embolisation, tandis qu'une embolisation rénale bilatérale a été nécessaire chez un patient du groupe placebo.

Des effets cohérents du traitement ont été observés dans tous les sous-groupes évalués (c.-à-d. utilisation d'AEIE vs. non utilisation d'AEIE, sexe, âge, race).

Une réponse au traitement des angiomyolipomes a été mise en évidence dans les 12 premières semaines: au moment de la première évaluation radiologique (semaine 12), 75.7% des patients présentaient une régression $\geq 30\%$ et 41.9% une réduction $\geq 50\%$. Dans la semaine 24, 80.3% des patients présentaient une régression $\geq 30\%$ et 54.9% une réduction $\geq 50\%$.

La durée médiane jusqu'à la progression des angiomyolipomes a été de 11.4 mois dans le bras placebo et n'a pas encore été atteinte dans le bras Votubia (HR 0.08; IC à 95% 0.02 - 0.37; $p < 0.0001$). Une progression est survenue chez 3.8% des patients dans le bras traité par Votubia versus 20.5% des patients dans le bras placebo.

Le taux de réponse des lésions cutanées a été de 26,0% (IC à 95%: 16.6 - 37.2) versus 0% (IC à 95%: 0 - 9.5) dans le bras placebo. Tous les taux de réponse des lésions cutanées ont été partiels, définis par une amélioration visuelle de 50%-99% des lésions cutanées, en prenant en compte toutes les lésions cutanées existant depuis au moins 8 semaines (Physician's global Assessment of Clinical Condition).

Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) en cas de sclérose tubéreuse de Bourneville

La sécurité et l'efficacité de l'évérolimus ont été étudiées chez 28 patients avec un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG), au cours d'une étude prospective en ouvert de phase II, l'âge médian étant de 11 ans (fourchette de 3 à 34 ans), et 61% des patients étant du sexe masculin. Un des critères d'inclusion était la preuve radiologique d'une croissance progressive de l'ASCG.

Le critère d'évaluation principal pour la détermination de l'efficacité était une modification du volume de l'ASCG au cours de la phase centrale de traitement de 6 mois, déterminée au moyen d'une évaluation radiologique centrale indépendante.

Tous les patients ont présenté, lors des contrôles après 3 et 6 mois, une diminution de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes. Un patient a présenté une réduction de $>75\%$ [définie comme le succès du traitement et le médicament à l'étude a donc été arrêté]. Toutefois, une reprise de la croissance de l'ASCG a été constatée dans les 3 mois et le traitement a été repris, 9 patients sur 28 ont présenté une diminution de taille de $>50\%$, 12 patients sur 28 de $\geq 30\%$ au mois 6. Aucun des patients n'a développé de nouveau symptôme de pression intracrânienne ou d'augmentation de l'hydrocéphalie. Aucun patient n'a été opéré. En moyenne, la taille de l'ASCG est passée de 2.45 cm³ (0.49 à 14.23) à 1.30 cm³ dès le mois 6. La différence, avec $p < 0.001$, était significative.

Les angiofibromes du visage se sont améliorés chez 86.7% des patients jusqu'au mois 6.

Chez 16 patients, la fréquence des crises épileptiques a été enregistrée par vidéo EEG au début de l'étude et au mois 6.

9 patients ont présenté une réduction de la fréquence des crises épileptiques, 6 aucune modification et 1

patient a présenté une augmentation. Par ailleurs, le nombre de crises épileptiques est passé de 7/26 à 2/25 patients.

Pharmacocinétique

Absorption

La pharmacocinétique de l'évérolimus est proportionnelle à la dose. Chez les volontaires sains, des repas riches en graisses ont diminué l'exposition systémique (AUC) de 10 mg de Votubia de 22% et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 54%. Les repas pauvres en graisses ont réduit l'AUC de 32 % et la C_{max} de 42%. L'alimentation n'a cependant eu aucune action manifeste sur la courbe concentration-temps dans la phase post-absorption. Pour minimiser ces déviations, Votubia devrait être pris toujours avec ou toujours sans repas.

Distribution

Le rapport sang-plasma de l'évérolimus est de 17% à 73% et est indépendant de la concentration dans l'intervalle allant de 5 à 5'000 ng/ml. La quantité d'évérolimus présente dans le plasma, dans la fourchette thérapeutique, correspond à environ 20%. La liaison aux protéines plasmatiques est de 74%.

Le volume de distribution V_{ss}/F est de 342 ± 107 l.

Métabolisme

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la PgP. Après administration orale, l'évérolimus est le composé principal circulant. Six métabolites principaux: trois métabolites monohydroxylés, deux produits à cycle ouvert formés par hydrolyse et un conjugué phosphatidylcholine de l'évérolimus et ont présenté une activité environ 100 fois plus faible que celle de l'évérolimus lui-même, et ne contribuent donc pas à l'activité pharmacologique globale de l'évérolimus.

Elimination

La demi-vie d'élimination moyenne de l'évérolimus est d'environ 30 heures. 80% de la radioactivité sont retrouvés dans les fèces et 5% sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites. La substance mère n'a été détectée ni dans les urines, ni dans les fèces.

Patients insuffisants hépatiques

Comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale, une augmentation de l'exposition (c.-à-d. de l' $AUC_{(0-inf)}$) d'un facteur 1,6, 3,3 et 3,6 a été constatée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh).

Patients insuffisants rénaux

Dans une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance de la créatinine (25-178 ml/min) n'a exercé aucun effet significatif sur la clairance orale (Cl/F) de l'évérolimus.

Patients pédiatriques

Les taux résiduels de chaque patient à l'état d'équilibre étaient proportionnels à la dose avec une posologie quotidienne de 1.5 à 14.6 mg/m².

Patients âgés

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients cancéreux, l'âge (27 à 85 ans) n'a eu aucun effet significatif sur la clairance orale.

Groupes ethniques

La clairance orale (Cl/F) est similaire chez les patients cancéreux japonais et caucasiens ayant une fonction hépatique comparable.

Données précliniques

Le profil de sécurité préclinique de l'évérolimus a été évalué chez la souris, le rat, le cochon nain, le singe et le lapin. Les principaux organes cibles ont été les systèmes de reproduction mâle et femelle (dégénérescence des tubes séminifères, diminution du nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes et atrophie utérine) chez plusieurs espèces, les poumons (augmentation du nombre de macrophages alvéolaires) chez le rat et la souris et les yeux (opacités des fibres antérieures du cristallin) seulement chez le rat. Des modifications rénales mineures ont été retrouvées chez le rat (dépôts accrus de lipofuscine dans l'épithélium tubulaire, liés à l'âge, augmentation de l'hydronéphrose) et la souris (aggravation de lésions préexistantes). Aucun signe de néphrotoxicité n'a été observé chez le singe et le cochon nain.

L'évérolimus a semblé aggraver spontanément des pathologies préexistantes (myocardite chronique chez le rat, infections du plasma et du cœur par le virus Coxsackie chez le singe, infestation coccidienne du tractus gastro-intestinal chez le cochon nain, lésions cutanées chez la souris et le singe). Ces événements ont été généralement observés à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs aux niveaux d'exposition thérapeutique, à l'exception des événements constatés chez le rat, qui se sont produits à des niveaux inférieurs à l'exposition thérapeutique en raison d'une distribution tissulaire élevée.

Au cours d'une étude de fertilité chez le rat mâle, un effet sur la morphologie testiculaire a été constaté à des doses supérieures ou égales à 0,5 mg/kg. La motilité et le nombre de spermatozoïdes ainsi que le taux plasmatique de testostérone ont été diminués à la dose de 5 mg/kg correspondant aux niveaux d'exposition thérapeutique, et ont entraîné une diminution de la fertilité des mâles. Il y a eu des signes de réversibilité. La fertilité des femelles n'a pas été affectée, mais l'évérolimus a traversé la barrière placentaire et s'est avéré toxique pour le fœtus. Chez le rat, l'évérolimus a provoqué une embryofœtotoxicité se manifestant par une mortalité et une réduction du poids fœtal à un niveau d'exposition systémique inférieur au niveau thérapeutique. L'incidence des modifications du squelette et des malformations (fente sternale par exemple) a été augmentée aux doses de 0.3 mg/kg et 0.9 mg/kg. Chez le lapin, l'embryotoxicité s'est manifestée par une plus grande fréquence des résorptions tardives.

Dans le cadre d'études de toxicité avec des rats jeunes, la toxicité systémique comprenait une diminution de la prise de poids corporel, de la prise de nourriture et le retard dans l'atteinte de certains paramètres de développement, avec une récupération totale ou partielle après l'arrêt de l'administration. À l'exception d'anomalies du cristallin (auxquelles les animaux jeunes semblent être plus exposés), aucune différence significative en termes de sensibilité en ce qui concerne les effets indésirables de l'évérolimus par rapport à des animaux adultes ne semble exister. Une étude de toxicité sur de jeunes singes n'a mis en évidence aucune toxicité significative. Le potentiel pour des retards de croissance et de développement lors du traitement à long terme de patients atteints d'ASCG est inconnu.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé d'activité clastogène ou mutagène. L'administration d'évérolimus chez la souris et le rat pendant des durées allant jusqu'à 2 ans n'a révélé aucun potentiel oncogène jusqu'aux doses les plus élevées, correspondant respectivement à 4,3 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

Remarques particulières

Stabilité

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

Remarques concernant le stockage

Conserver le médicament dans l'emballage d'origine, pour le protéger de la lumière et de l'humidité. Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Tenir hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

62061 (Swissmedic)

Présentation

Votubia comprimés 2.5 mg: 30.

Votubia comprimés 5 mg: 30 [A].

Titulaire de l'autorisation

Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; domicile: 6343 Rotkreuz

Mise à jour de l'information

Janvier 2013