

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 2,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2,5 mg d'évérolimus.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 74 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé ovale de couleur blanche à légèrement jaunâtre à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « LCL » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Votubia est indiqué chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation de la somme des volumes des angiomyolipomes.

Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Votubia est indiqué chez les patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique.

Posologie

Angiomyolipome rénal associé à une STB

La dose recommandée est de 10 mg d'évérolimus une fois par jour.

SEGA associé à une STB

Un suivi soigneux de la concentration plasmatique peut être nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique optimal. Les doses qui seront tolérées et efficaces varient entre les patients. Un traitement antiépileptique concomitant peut modifier le métabolisme de l'évérolimus et contribuer à cette variabilité (voir rubrique 4.5).

La posologie est établie individuellement sur la base de la surface corporelle (SC) en utilisant la formule de Dubois, où le poids (P) est exprimé en kilogrammes et la taille (T) est exprimée en centimètres :

$$SC = (P^{0,425} \times T^{0,725}) \times 0,007184$$

La dose initiale recommandée de Votubia pour le traitement des patients présentant un SEGA est de 4,5 mg/m². Conformément aux données de la simulation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est recommandée chez les patients de 1 an à moins de 3 ans. Différents dosages de Votubia comprimés peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.

La concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée au moins 1 semaine après l'instauration du traitement pour les patients âgés de moins de 3 ans et environ 2 semaines après l'instauration du traitement pour les patients de 3 ans et plus. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale.

Les recommandations posologiques pour les enfants ayant un SEGA sont les mêmes que pour la population adulte ayant un SEGA, à l'exception des patients âgés de 1 an à moins de 3 ans, et ceux présentant une insuffisance hépatique (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

Le volume de l'astrocytome doit être évalué environ 3 mois après l'instauration du traitement par Votubia, en prenant en compte pour les adaptations posologiques ultérieures les variations du volume tumoral, la concentration résiduelle correspondante et la tolérance.

Une fois qu'une dose stable a été obtenue, la concentration résiduelle doit être surveillée tous les 3 à 6 mois chez les patients dont la surface corporelle évolue ou tous les 6 à 12 mois chez les patients avec une surface corporelle stable, pendant toute la durée du traitement.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose normale prescrite lors de la prochaine prise.

Ajustements de dose en raison d'effets indésirables

La prise en charge des effets indésirables suspectés sévères et/ou intolérables peut nécessiter une réduction de la dose et/ou l'interruption temporaire du traitement par Votubia. Une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire pour les effets indésirables de Grade 1. Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose recommandée est environ 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Pour des réductions de dose en dessous du plus petit dosage disponible, une prise un jour sur deux doit être envisagée.

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

Effet indésirable	Sévérité¹	Adaptation de la posologie de Votubia
Pneumopathie non-infectieuse	Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un Grade \leq 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
	Grade 3	Interrompre Votubia jusqu'à la résolution des symptômes à un Grade \leq 1. Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
Stomatite	Grade 2	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade \leq 1. Ré-introduire Votubia à la même dose. En cas de récurrence de la stomatite à un Grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade \leq 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade \leq 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 \leq 1. Ré-introduire Votubia à la même dose. En cas de récurrence de la toxicité à un Grade 2, interrompre Votubia jusqu'à rétablissement à un Grade \leq 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade \leq 1. Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.

Evénements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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)		

Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validé est **obligatoire** chez les patients traités pour un SEGA. Les concentrations résiduelles doivent être déterminées environ 2 semaines après la première dose, après toute modification de dose ou de forme pharmaceutique, après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 4.5) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2). Pour les patients âgés de moins de 3 ans, les concentrations résiduelles doivent être évaluées au moins 1 semaine après l'instauration du traitement ou après tout changement de dose ou de forme pharmaceutique (voir rubrique 5.2).

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validé est une **option** à considérer chez les patients traités pour un angiomyolipome rénal associé à une STB (voir rubrique 5.1) après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 4.5) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

La même technique de dosage et le même laboratoire doivent si possible être utilisés pour le suivi thérapeutique tout au long du traitement.

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

Patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : la dose recommandée est de 7,5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : la dose recommandée est de 5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : Votubia est seulement recommandé si le bénéfice souhaité dépasse le risque. Dans ce cas, une dose de 2,5 mg par jour ne doit pas être dépassée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Des adaptations posologiques devront être faites en cas de modification du statut hépatique du patient (classe de Child-Pugh) au cours du traitement.

Patients présentant un SEGA associé à une STB :

Patients < 18 ans :

Votubia n'est pas recommandé chez les patients < 18 ans ayant un SEGA et une insuffisance hépatique.

Patients ≥ 18 ans :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : 75 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la surface corporelle (SC) (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : 25 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la SC (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : non recommandé

Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total doivent être évaluées environ 2 semaines après tout changement de la fonction hépatique (Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Votubia chez les enfants âgés de 0 à 18 ans présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB en l'absence de SEGA n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de Votubia chez les enfants âgés de moins de 1 an présentant un SEGA associé à une STB n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Les résultats des études cliniques n'ont pas démontré d'impact de Votubia sur la croissance ni sur le développement pubertaire.

Mode d'administration

Votubia 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 de Votubia doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés. Pour les patients atteints d'une STB ayant un SEGA et qui sont incapables d'avaler des comprimés, le ou les comprimé(s) de Votubia peuvent être dissous complètement dans un verre contenant environ 30 ml d'eau en agitant doucement jusqu'à ce que le(s) comprimé(s) soit(soient) totalement désintégré(s) (approximativement 7 minutes), immédiatement avant la prise du médicament. Après avoir bu la suspension, tout résidu doit être dissous dans le même volume d'eau et avalé (voir rubrique 5.2).

Changement de forme pharmaceutique

Votubia est disponible sous deux formes pharmaceutiques : des comprimés et des comprimés dispersibles. Les comprimés de Votubia et les comprimés dispersibles de Votubia ne doivent **pas** être utilisés de façon interchangeable. Les deux formes pharmaceutiques ne doivent pas être associées pour obtenir la dose souhaitée. Il faut utiliser soit l'une des formes pharmaceutiques soit l'autre.

Lors du changement de forme pharmaceutique, la dose doit être ajustée au dosage de la nouvelle forme pharmaceutique le plus proche en milligrammes et la concentration résiduelle d'évérolimus doit être évaluée environ 2 semaines plus tard pour les patients de 3 ans et plus et au moins 1 semaine plus tard pour les patients de moins de 3 ans (voir « Suivi thérapeutique » ci-dessus).

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 évérolimus. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été décrites très fréquemment chez les patients recevant l'évérolimus pour un cancer du rein avancé (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 Votubia peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée, l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à l'amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure.

Chez les patients présentant des symptômes sévères de pneumopathie non infectieuse, le traitement par Votubia doit être arrêté et l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à la résolution des symptômes cliniques. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure en fonction des circonstances cliniques individuelles.

Chez les patients qui nécessitent l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie non infectieuse, une prophylaxie de la pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) et les infections virales notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des

patients traités par l'évérolimus. 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 Votubia. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et la guérison complète doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement par Votubia. Au cours d'un traitement par Votubia, 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 de Votubia doit être envisagé.

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

Des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 manifestant par des symptômes comprenant de façon non exhaustive, anaphylaxie, dyspnée, bouffées vasomotrices, 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 observées 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).

Ulcérations buccales

Des aphtes, une stomatite et une mucite buccale ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, des traitements topiques sont recommandés, mais les bains de bouche à base d'alcool ou d'eau oxygénée doivent être évités car ils peuvent exacerber l'affection. Les agents antifongiques ne doivent pas être utilisés, sauf si une infection fongique a été diagnostiquée (voir rubrique 4.5).

Hémorragie

Des cas graves d'hémorragie ont été rapportés chez des patients traités par évérolimus en oncologie dont certains ayant entraîné la mort. Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

La prudence est recommandée chez des patients prenant Votubia, tout particulièrement lors d'une utilisation concomitante avec des substances actives connues pour modifier les fonctions plaquettaires ou qui peuvent augmenter le risque d'hémorragie ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections hémorragiques. Les professionnels de santé et les patients doivent prêter attention aux signes et symptômes de saignement tout au long du traitement, et particulièrement en cas de facteurs de risques hémorragiques associés.

Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale (incluant une insuffisance rénale aigüe) dont certains avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La fonction rénale des patients 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 créatinémie, généralement légères, et des protéinuries ont été rapportées chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatinémie avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

Glycémie

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Votubia 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 Votubia.

Lipémie

Des cas de dyslipidémie (incluant des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés chez des patients traités par Votubia. Il est également recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant le début du traitement par Votubia 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 chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La numération formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

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, des ajustements de dose de Votubia peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.5).

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs **puissants** du CYP3A4 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. Par conséquent, le traitement concomitant par Votubia avec des inhibiteurs **puissants** n'est pas recommandé.

La prudence est requise lorsque Votubia 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 Votubia 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'utilisation de Votubia n'est pas recommandée chez les patients :

- atteints **d'un angiomyolipome rénal** associé à une STB et une insuffisance hépatique sévère concomitante (classe C de Child-Pugh) sauf si le bénéfice potentiel dépasse le risque (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- **≥ 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique sévère concomitante (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- **< 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique concomitante (classes A, B et C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Vaccinations

L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Votubia (voir rubrique 4.5). Pour les enfants présentant un SEGA qui n'ont pas besoin d'un traitement immédiat, il est conseillé d'effectuer le programme complet de vaccination infantile avant le début du traitement conformément aux recommandations thérapeutiques locales

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 Votubia. La prudence est donc requise lors de l'utilisation de Votubia dans la phase péri-opératoire.

Lactose

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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 ASC/C_{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants de CYP3A4/PgP		
Kétoconazole	ASC ↑15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante de Votubia avec des inhibiteurs puissants est déconseillée
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	ASC ↑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.
Imatinib	ASC ↑ 3,7-fois C _{max} ↑ 2,2-fois	
Vérapamil	ASC ↑3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	<p><i>Pour les patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :</i></p> <p>Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, une réduction de dose à 5 mg 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. 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante (voir également Suivi thérapeutique dans la rubrique 4.2).</p> <p><i>Pour les patients présentant un SEGA</i></p>

Ciclosporine orale	ASC ↑2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	<i>associé à une STB :</i> Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, réduire la dose quotidienne d'environ 50 %. Une autre réduction de la dose peut s'avérer nécessaire pour gérer les effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les concentrations résiduelles d'évérolimus doivent être déterminées environ 2 semaines après l'instauration du traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP. Si le traitement par 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Diltiazem		
Dronédarone		
Amprenavir, fosamprenavir		
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue (variation élevée des effets)	L'association doit être évitée.
Inducteurs puissants et modérés de CYP3A4		
Rifampicine	AUC ↓63 % (intervalle 0-80 %) C _{max} ↓58 % (intervalle 10-70 %)	Eviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4 <i>Pour les patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :</i>
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	Si une administration concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4 est requise, une augmentation de la dose de Votubia de 10 mg par jour jusqu'à 20 mg par jour en utilisant une augmentation par pallier de 5 mg ou moins est appliquée le 4 ^{ème} jour et 8 ^{ème} jour après l'initiation du traitement par l'inducteur. Cette dose de Votubia est établie pour ajuster l'AUC à
Antiepileptiques (e.g. Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Efavirenz, nevirapine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	

		<p>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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante (voir également Suivi thérapeutique dans la rubrique 4.2).</p> <p><i>Pour les patients présentant un SEGA associé à une STB :</i> En cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, une augmentation de la dose de Votubia peut être nécessaire pour obtenir la même exposition que chez les patients ne recevant pas d'inducteurs puissants. La posologie doit être adaptée pour atteindre une concentration résiduelle de 5 à 15 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 contrôlant la concentration résiduelle et en évaluant la tolérance avant d'augmenter la dose. Si le traitement par un 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>
<p>Millepertuis (<i>Hypericum Perforatum</i>)</p>	<p>Non étudiée. Diminution importante de l'exposition attendue.</p>	<p>Les préparations contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées pendant un traitement par l'évérolimus.</p>

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

Au vu des résultats des études *in vitro* et 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).

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 Votubia peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Votubia. Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, anti-rubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins anti-amarille, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : méthode de contrôle des naissances hormonale ne contenant pas d'œstrogène administré 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 (rat) 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 n'utilisant pas de méthode de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, les études animales 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.

Fertilité

La possibilité que l'évérolimus provoque une stérilité chez les patients hommes et femmes est inconnue, néanmoins on a observé une aménorrhée secondaire et un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculo-stimulantes (FSH) chez les patientes femmes (voir également la rubrique 5.3 pour les observations précliniques sur les systèmes de reproduction mâle et femelle). D'après les observations précliniques, le traitement par l'évérolimus pourrait 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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients devront être informés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines s'ils présentent une fatigue au cours d'un traitement par Votubia.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Deux études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, et une étude de phase II ont permis d'établir le profil de tolérance de Votubia.

- **EXIST-2 (CRAD001M2302)** : il s'agissait d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=79) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints soit de STB plus angiomyolipome rénal (n=113) soit de lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique plus angiomyolipome rénal (n=5). La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 48,1 semaines (intervalle 2 à 115) chez les patients ayant reçu Votubia et de 45,0 semaines (intervalle 9 à 115) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucune différence n'a été observée entre les deux bras en ce qui concerne la proportion de patients ayant arrêté l'étude en raison d'EI (2,5 % sous évérolimus *versus* 2,6 % sous placebo). L'exposition cumulée à Votubia (112 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 172,9 semaines (intervalle 2 à 249) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,1 % (n=8/112).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301)** : il s'agissait d'une étude phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=78) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints de STB ayant un SEGA, tous âges confondus. La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 52,2 semaines (intervalle 24 à 89) chez les patients ayant reçu Votubia et de 46,6 semaines (intervalle 14 à 88) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI pendant la phase de traitement en aveugle. L'exposition cumulée à Votubia (111 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 204,9 semaines (intervalle 8,1 à 253,7) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,2 % (n=8/111).
- **CRAD001C2485** : il s'agissait d'une étude de phase II, prospective, en ouverte, à un bras d'administration d'évérolimus chez des patients atteints de SEGA (n=28). La durée médiane d'exposition a été de 67,8 mois (intervalle 4,7 à 83,2). Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$ et suspectés par l'investigateur d'être liés au traitement) issus des données regroupées de tolérance sont (par ordre décroissant) : la stomatite, l'aménorrhée, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'hypercholestérolémie, la rhinopharyngite, les menstruations irrégulières, l'acné, la sinusite, l'otite moyenne et la pneumonie.

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (incidence $\geq 1\%$) ont été la stomatite, l'aménorrhée, la pneumonie, la neutropénie, la fièvre, la gastroentérite virale et la cellulite. Les grades suivent la classification CTCAE Version 3.0.

Résumé tabulé des effets indésirables

Le Tableau 3 présente l'incidence des effets indésirables sur la base des données regroupées des patients recevant l'évérolimus dans ces trois études dans la STB (y compris l'étude en double aveugle et l'étude d'extension en ouverts, si applicable). Les effets indésirables sont présentés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans les études de la STB

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, otite moyenne, pneumonie ^a
Fréquent	Infection urinaire, pharyngite, cellulite, pharyngite à streptocoque, gastroentérite virale, gingivite, zona
Peu fréquent	Bronchite virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie, anémie, leucopénie, lymphopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypercholestérolémie
Fréquent	Hyperlipidémie, diminution de l'appétit, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Irritabilité, agressivité
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, dysgueusie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle, lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, épistaxis
Peu fréquent	Pneumopathie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite ^b
Fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, douleur de la cavité buccale, flatulence, constipation, gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné
Fréquent	Rash ^c , dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, prurit, alopecie
Peu fréquent	Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Aménorrhée ^d , menstruation irrégulière ^d
Fréquent	Hémorragie vaginale, ménorragie, kyste ovarien, menstruation retardée ^d
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, fièvre
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux sanguin d'hormone lutéinisante, perte de poids
Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin d'hormone folliculostimulante
^a	Inclut pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC)
^b	Inclut (très fréquent) stomatite, ulcération buccale, stomatite aphteuse et (peu fréquent) douleur gingivale, glossite, ulcération des lèvres.
^c	Inclut (fréquent) rash, rash érythémateux, érythème et (peu fréquent) rash maculaire, rash maculopapulaire, rash généralisé.
^d	Fréquence fondée sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans issu des données regroupées.

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment des cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est une réaction attendue pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les notifications spontanées en phase de commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales), de protéinurie et d'augmentation de la créatininémie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, l'évérolimus a été associé à des événements hémorragiques. A de rares occasions, une issue fatale a été observée en oncologie (voir rubrique 4.4). Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Les autres effets indésirables pertinents observés dans les études cliniques en oncologie et les notifications spontanées en phase de commercialisation ont été une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde, une altération de la cicatrisation des plaies et une hyperglycémie.

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

Population pédiatrique

Dans l'étude pivot de phase II, 22 des 28 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans et dans l'étude pivot de phase III, 101 des 117 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans. Dans les deux études, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents ont généralement été les mêmes que ceux observés chez les adultes, à l'exception des infections qui ont été rapportées plus fréquemment, notamment chez les enfants de moins de 3 ans.

Personnes âgées

Lors de la mutualisation des données de tolérance en oncologie, 35 % des patients traités par l'évérolimus avaient plus de 65 ans. Le nombre de patients suivis en oncologie souffrant d'un effet indésirable menant à l'arrêt de l'évérolimus était supérieur chez les patients de plus de 65 ans (19 % vs 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt étaient les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), la fatigue, les dyspnées et les stomatites.

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 chez l'adulte.

Il est essentiel de déterminer les concentrations sanguines d'évérolimus en cas de surdosage suspecté. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré dans tous les cas de surdosage. L'évérolimus n'est pas considéré comme dialysable à un quelconque degré (moins de 10 % ont été éliminés en 6 heures d'hémodialyse).

Population pédiatrique :

Un nombre limité de patients pédiatriques a été traité par des doses supérieures à 10 mg/m²/jour. Aucun signe de toxicité aiguë n'a été rapporté chez ces patients.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasique, autres agents anti-néoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE10

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. L'évérolimus peut réduire les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Chez les patients présentant une STB, le traitement par l'évérolimus augmente les taux de VEGF-A et diminue les taux de VEGF-D. 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*.

Les gènes suppresseurs de tumeurs *tuberin-sclerosis complexes* 1 et 2 (TSC1, TSC2) sont deux régulateurs majeurs de la signalisation mTORC1. La perte de TSC1 ou de TSC2 entraîne un taux élevé de rheb-GTP, une GTPase de la superfamille Ras, qui interagit avec le complexe mTORC1 pour l'activer. L'activation de mTORC1 induit une cascade de signalisation des kinases en aval, incluant l'activation des kinases S6. Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, les mutations d'inactivation sur le gène TSC1 ou TSC2 entraînent la formation d'hamartomes dans tout le corps. Les mutations de TSC1 représentent 20 à 25 % de toutes les mutations identifiées, les autres mutations concernant TSC2.

Sur un modèle neuronal murin de STB où l'expression de TSC1 est supprimée dans la majorité des neurones pendant le développement cortical, l'évérolimus a amélioré la survie médiane de 33 jours à plus de 100 jours et le comportement, le phénotype et le gain pondéral ont été également significativement améliorés. Il a été observé une pénétration cérébrale, avec une accumulation au cours du temps en cas d'administrations répétées et une réduction effective des taux de phospho-S6, un marqueur en aval du complexe mTORC1. Les anomalies des neurofilaments, la myélinisation et l'hypertrophie cellulaire ont toutes été améliorées par le traitement, bien que les signes dysplasiques neuronaux aient persisté, et il n'a été observé que des modifications modestes de la densité et de la longueur des épines dendritiques. De façon remarquable, les souris traitées par l'évérolimus pendant 23 jours seulement (jours 7 à 30 de la période postnatale) ont présenté une amélioration persistante du phénotype, avec une médiane de survie de 78 jours. En résumé, l'évérolimus est un traitement hautement efficace dans ce modèle neuronal de STB, le bénéfice étant apparemment imputable aux effets sur la signalisation mTORC1 et Akt et par conséquent, sur la taille des cellules et la myélinisation. Bien que la prudence s'impose, les résultats semblent indiquer que l'évérolimus peut apporter un bénéfice dans le traitement des pathologies cérébrales liées à la STB, incluant les convulsions infantiles.

Efficacité et sécurité clinique

Angiomyolipome rénal associé à une STB

EXIST-2 (étude CRAD001M2302), une étude de phase III, contrôlée, randomisée a été menée afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Votubia chez des patients atteints d'une STB plus un angiomyolipome rénal. La présence d'au moins un angiomyolipome ≥ 3 cm dans son diamètre le plus long à la TDM/IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse de l'angiomyolipome sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (MAEIE) lors de la randomisation (oui/non).

Les principaux critères secondaires ont inclus le temps avant progression de l'angiomyolipome et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 118 patients ont été randomisés, 79 pour recevoir Votubia 10 mg par jour et 39 le placebo. L'âge médian était de 31 ans (intervalle : 18 à 61 ans ; 46,6 % étaient < 30 ans lors de l'inclusion dans l'étude), 33,9 % étaient de sexe masculin et 89,0 % étaient caucasiens. Parmi les patients inclus dans l'étude, 83,1 % présentaient des angiomyolipomes ≥ 4 cm (28,8 % ≥ 8 cm), 78,0 % présentaient des angiomyolipomes bilatéraux et 39,0 % avaient bénéficié précédemment d'une embolisation rénale/néphrectomie ; 96,6 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 44,1 % des SEGA cibles (au moins 1 SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long).

Les résultats ont montré que l'objectif principal lié à la meilleure réponse globale de l'angiomyolipome a été atteint avec un taux de réponse de 41,8 % (IC à 95 % : 30,8, 53,4) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo ($p < 0,0001$) (Tableau 4).

Tableau 4 EXIST-2 – Réponse de l'angiomyolipome

	Votubia n=79	Placebo n=39	Valeur de p
Analyse principale			
Taux de réponse de l'angiomyolipome ^{1,2}	41,8	0	$< 0,0001$
– %			
IC à 95 %	(30,8, 53,4)	(0,0, 9,0)	
Meilleure réponse globale de l'angiomyolipome – %			
Réponse	41,8	0	
Stabilisation de la maladie	40,5	79,5	
Progression	1,3	5,1	
Non évaluable	16,5	15,4	
¹	Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante		
²	Les réponses de l'angiomyolipome ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction ≥ 50 % de la somme des volumes des angiomyolipomes par rapport à la somme initiale plus absence d'un nouvel angiomyolipome $\geq 1,0$ cm dans son diamètre le plus long plus pas d'augmentation du volume du rein > 20 % par rapport au volume le plus bas plus absence de saignement lié à l'angiomyolipome de grade ≥ 2 .		

Des effets cohérents du traitement sur le taux de réponse de l'angiomyolipome ont été observés dans tous les sous-groupes évalués (utilisation de MAEIE *versus* non-utilisation de MAEIE, sexe, âge et origine ethnique).

Une diminution du volume de l'angiomyolipome a été observée au cours des 12 premières semaines de traitement par Votubia : 75,7 % des patients avaient obtenu des réductions ≥ 30 % et 41,9 % des réductions ≥ 50 % au moment de la première évaluation radiologique. Des réponses prolongées ont

été observées lors des échéances suivantes : à la semaine 24, 80,3 % des patients avaient obtenu des réductions ≥ 30 % et 54,9 % des réductions ≥ 50 %.

Le temps médian avant progression de l'angiomyolipome a été de 11,4 mois dans le bras placebo et il n'a pas été atteint dans le bras évérolimus (HR 0,08 ; IC à 95 % : 0,02, 0,37 ; $p < 0,0001$). Des progressions ont été observées chez 3,8 % des patients dans le bras évérolimus *versus* 20,5 % dans le bras placebo. Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 98,4 % dans le bras évérolimus et de 83,4 % dans le bras placebo.

Il a été observé des taux de réponse des lésions cutanées de 26,0 % (IC à 95 % : 16,6, 37,2) dans le bras Votubia et de 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,5) dans le bras placebo ($p = 0,0002$).

D'autres bénéfices cliniques, tels qu'une amélioration des symptômes liés à la maladie ou une réduction des risques graves, n'ont pas été démontrés.

Des analyses de sous-groupes post-hoc de EXIST-2 (étude CRAD001MIC02) ont démontré que le taux de réponse de l'angiomyolipome était réduit sous le seuil des 5 ng/ml (Tableau 5).

Tableau 5 EXIST-2 – Taux de réponse de l'angiomyolipome selon la C_{\min} / temps moyen

C_{\min} / temps moyen	Nombre de patients	Taux de réponse	Intervalle de confiance 95%
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Différence ¹		-0,224	-0,475, 0,027

¹ La différence est « ≤ 5 ng/ml » minus « > 5 ng/ml »

SEGA associé à une STB

Etude de phase III chez des patients atteints de SEGA

EXIST-1 (étude CRAD001M2301), étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de Votubia *versus* placebo, a été menée chez des patients atteints de SEGA, tous âges confondus. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir soit Votubia soit le placebo correspondant. La présence d'au moins une lésion SEGA $\geq 1,0$ cm dans son diamètre le plus long à l'IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude. De plus, une confirmation radiologique de la progression des SEGA, la présence d'une nouvelle lésion SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long ou l'apparition ou l'aggravation d'une hydrocéphalie étaient obligatoires pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (MAEIE) lors de la randomisation (oui/non).

Les principaux critères secondaires, par ordre hiérarchique d'évaluation, ont inclus la modification absolue de la fréquence totale des événements convulsifs à l'EEG sur 24 heures entre l'inclusion et la semaine 24, le temps avant progression des SEGA et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 117 patients ont été randomisés, 78 pour recevoir Votubia et 39 le placebo. Les deux bras de traitement étaient globalement bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales ainsi que les traitements antérieurs anti-SEGA. Dans la population totale, 57,3 % des patients étaient de sexe masculin et 93,2 % étaient caucasiens. L'âge médian de la population totale était de 9,5 ans (intervalle d'âge dans le bras Votubia : 1,0 à 23,9 ans ; intervalle d'âge dans le bras placebo : 0,8 à 26,6 ans), 69,2 % des patients étaient âgés de 3 à < 18 ans et 17,1 % étaient âgés < 3 ans lors de l'inclusion dans l'étude.

Parmi les patients inclus dans l'étude, 79,5 % présentaient des SEGA bilatéraux, 42,7 % avaient au moins 2 SEGA cibles, 25,6 % un retard de croissance, 9,4 % des signes d'atteinte parenchymateuse profonde, 6,8 % présentaient des signes radiologiques d'hydrocéphalie et 6,8 % avaient bénéficié précédemment d'une résection chirurgicale de SEGA ; 94,0 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 37,6 % des lésions cibles d'angiomyolipomes rénaux (au moins 1 angiomyolipome \geq 1 cm dans son diamètre le plus long).

La durée médiane du traitement de l'étude en aveugle a été de 9,6 mois (intervalle : 5,5 à 18,1 mois) pour les patients recevant Votubia et de 8,3 mois (intervalle : 3,2 à 18,3 mois) pour les patients recevant le placebo.

Les résultats ont montré que Votubia était supérieur au placebo sur le critère principal de meilleure réponse globale des SEGA ($p < 0,0001$). Les taux de réponse ont été de 34,6 % (IC à 95 % : 24,2, 46,2) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo (Tableau 6). De plus, les 8 patients du bras Votubia avec des signes radiologiques d'hydrocéphalie lors de l'inclusion dans l'étude ont présenté une diminution du volume des ventricules.

Après qu'on ait montré que le traitement par évérolimus était supérieur au traitement par placebo, les patients traités initialement avec le placebo ont eu la possibilité de passer dans le bras évérolimus en cas de progression des SEGA. Tous les patients qui avaient reçu au moins une dose d'évérolimus ont été suivis jusqu'à l'arrêt du traitement ou l'achèvement de l'étude. Lors de l'analyse finale, la durée médiane d'exposition de l'ensemble de ces patients a été de 204,9 semaines (intervalle : 8,1 à 253,7). Lors de l'analyse finale, le taux de meilleure réponse globale des SEGA a augmenté jusqu'à 57,7 % (IC à 95 % : 47,9, 67,0).

Aucune intervention chirurgicale pour les SEGA n'a été nécessaire au cours de l'étude.

Tableau 6 EXIST1 – Réponse des SEGA

	Analyse principale ³			Analyse finale ⁴
	Votubia n=78	Placebo n=39	Valeur de p	Votubia n=111
Taux de réponse des SEGA ^{1,2} – (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
IC à 95 %	(24,2- 46,2)	(0,0-9,0)		47,9 - 67,0
Meilleure réponse globale des SEGA – (%)				
Réponse	34,6	0		57,7
Stabilisation de la maladie	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Non évaluable	2,6	0		2,7

¹ Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante

² Les réponses des SEGA ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction \geq 50 % de la somme des volumes des SEGA par rapport à la somme initiale ainsi qu'une absence d'aggravation irréfutable de lésions SEGA non cibles et une absence d'un nouveau SEGA \geq 1 cm dans son diamètre le plus long plus pas d'apparition ou d'aggravation d'une hydrocéphalie.

³ Analyse principale pour la période en double aveugle.

⁴ L'analyse finale inclut les patients du bras placebo qui sont passés dans l'autre bras ; durée médiane de l'exposition à l'évérolimus de 204,9 semaines.

Les effets observés du traitement étaient cohérents dans tous les sous-groupes évalués (utilisation de AEIE *versus* non-utilisation de AEIE, sexe et âge) lors de l'analyse principale.

Durant la phase en double-aveugle, la diminution du volume des SEGA a été nette au cours des 12 premières semaines de traitement par Votubia : réduction du volume $\geq 50\%$ chez 29,7 % (22/74) des patients et $\geq 30\%$ chez 73,0 % (54/74) des patients. Des réductions de volume ont été maintenues à la semaine 24, 41,9 % (31/74) des patients avaient des réductions $\geq 50\%$ et 78,4 % (58/74) des patients avaient des réductions $\geq 30\%$ des volumes des SEGA.

Dans la population de l'étude traitée par évérolimus (n=111), incluant les patients venus du bras placebo, la réponse tumorale apparue dès 12 semaines de traitement par évérolimus s'est maintenue aux évaluations ultérieures. La proportion de patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 50 % a été obtenue était de 45,9 % (45/98) et 62,1 % (41/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus. De même, la proportion des patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 30 % a été obtenue était de 71,4 % (70/98) et de 77,3 % (51/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus.

L'analyse du premier critère secondaire principal, la modification de la fréquence des crises convulsives, n'a pas permis de tirer de conclusion ; ainsi, malgré le fait que des résultats positifs ont été observés pour les deux critères secondaires suivants (temps avant progression des SEGA et taux de réponse des lésions cutanées), ces résultats n'ont pas pu être formellement déclarés comme étant statistiquement significatifs.

Le temps médian avant progression des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée n'a été atteint dans aucun des bras de traitement. Des progressions ont été observées uniquement dans le bras placebo (15,4 %, $p = 0,0002$). Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 100,0 % dans le bras Votubia et de 85,7 % dans le bras placebo. Le suivi à long terme des patients randomisés dans le bras évérolimus et des patients randomisés dans le bras placebo passés ensuite dans le bras évérolimus a montré que les réponses étaient durables.

Lors de l'analyse principale, Votubia a montré des améliorations cliniquement pertinentes de la réponse des lésions cutanées ($p = 0,0004$), avec des taux de réponse de 41,7 % (IC à 95 % : 30,2, 53,9) dans le bras Votubia et de 10,5 % (IC à 95 % : 2,9, 24,8) dans le bras placebo. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse des lésions cutanées a augmenté jusqu'à 58,1 % (IC à 95 % : 48,1 - 67,7).

Etude de phase II chez des patients atteints de SEGA

Une étude de phase II prospective en ouvert, simple bras (étude CRAD001C2485), a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Votubia chez les patients atteints d'un SEGA. Une confirmation radiologique de la progression de l'astrocytome était obligatoire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était la variation du volume tumoral pendant la phase de traitement principale de 6 mois, évaluée par une analyse radiologique centralisée indépendante. Après la phase de traitement principale, les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension, au cours de laquelle le volume de l'astrocytome a été évalué tous les 6 mois.

Au total, 28 patients ont reçu le traitement par Votubia ; l'âge médian était de 11 ans (intervalle 3 à 34 ans), 61 % étaient de sexe masculin et 86 % caucasiens. Treize patients (46 %) présentaient un SEGA secondaire plus petit, dont 12 dans le ventricule controlatéral.

Le volume du SEGA primaire était réduit au 6^{ème} mois de traitement par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$ [voir Tableau 7]). Aucun patient n'a développé de nouvelles lésions, une aggravation de l'hydrocéphale ou une augmentation de la pression intracrânienne et aucun n'a nécessité une résection chirurgicale ou un autre traitement du SEGA.

Tableau 7 Modification du volume du SEGA primaire dans le temps

Volume du SEGA (cm3)	Analyse centralisée indépendante						
	Début de l'étude n=28	Mois 6 n=27	Mois 12 n=26	Mois 24 n=24	Mois 36 n=23	Mois 48 n=24	Mois 60 n=23
Volume de la tumeur primaire							
Moyenne (écart type)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Médiane	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Intervalle	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Réduction par rapport à la valeur initiale							
Moyenne (écart type)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Médiane		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Intervalle		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
Réduction en pourcentage par rapport à la valeur initiale, n (%)							
≥ 50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥ 30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
> 0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Pas de modification		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Augmentation		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustesse et la concordance de l'analyse principale ont été corroborées par :

- la variation du volume du SEGA primaire selon l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$), 75,0 % et 39,3 % des patients présentant respectivement des réductions ≥ 30 % et ≥ 50 %.
- la variation du volume tumoral total selon l'analyse centralisée indépendante ($p < 0,001$) ou l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$).

Un patient répondait aux critères prédéfinis de succès du traitement (réduction > 75 % du volume tumoral) et le traitement à l'étude a été temporairement arrêté ; cependant, une nouvelle croissance du SEGA a été observée lors de l'évaluation suivante à 4,5 mois et le traitement a été réinstauré.

Le suivi à long terme jusqu'à une durée médiane de 67,8 mois (intervalle : 4,7 à 83,2 mois) a montré une efficacité prolongée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votubia dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'angiomyolipome (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 après 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 sains, l'exposition systémique à Votubia 10 mg comprimés (mesurée par l'ASC) est diminuée de 22 % et le pic sanguin 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 %.

Chez les volontaires sains traités par une dose unique de 9 mg (3 x 3 mg) de Votubia comprimés dispersibles en suspension, un repas riche en graisses diminue l'ASC de 11,7 % et le pic sanguin de la C_{max} de 59,8 %. Un repas pauvre en graisse diminue l'ASC de 29,5 % et la C_{max} de 50,2 %.

Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase post-absorption 24 heures après l'administration de l'une ou l'autre des formes pharmaceutiques.

Biodisponibilité relative/bioéquivalence

Dans une étude de biodisponibilité relative, l'ASC_{0-inf} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de comprimés intacts et la C_{max} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg en suspension a représenté 72 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

Dans une étude de bioéquivalence, l'ASC_{0-inf} du comprimé dispersible à 5 mg administré sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts et la C_{max} du comprimé dispersible à 5 mg en suspension a représenté 64 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

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 Votubia 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 Vd était de 191 l dans le compartiment central apparent et de 517 l dans le compartiment périphérique apparent.

Les études non-cliniques chez le rat indiquent :

- Une assimilation rapide de l'évérolimus dans le cerveau suivi d'un lent flux sortant
- Les métabolites radioactifs de l'évérolimus [3H] ne passent pas de manière significative la barrière hémato-encéphalique
- Une pénétration dose-dépendante de la barrière par l'évérolimus, ce qui est cohérent avec l'hypothèse de saturation des pompes à efflux sortant présentes dans les cellules capillaires endothéliales de la barrière
- La co-administration de l'inhibiteur Pgp, la cyclosporine, renforce l'exposition à l'évérolimus dans le cortex cérébral, ce qui est cohérent avec l'inhibition du Pgp au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Il n'existe pas de donnée clinique sur la distribution de l'évérolimus dans le cerveau humain. Les données non-cliniques chez le rat ont démontré une distribution dans le cerveau suite à l'administration par les voies intraveineuse et orale.

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

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre

Après l'administration d'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, l'ASC_{0-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 deux 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 Votubia ont été évaluées dans deux études avec administration de Votubia comprimés en dose unique par voie orale chez 8 et 34 sujets adultes 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.

Population pédiatrique

Chez les patients atteints de SEGA, la C_{\min} de l'évérolimus a été approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de dose allant de 1,35 mg/m² à 14,4 mg/m².

Chez les patients atteints de SEGA, la moyenne géométrique des valeurs moyennes de la C_{\min} normalisées à la dose en mg/m² chez les patients âgés < 10 ans et les patients âgés de 10 à 18 ans a été plus faible de respectivement 54 % et 40 % à celle observée chez les adultes (> 18 ans), suggérant que la clairance de l'évérolimus a été plus élevée chez les patients plus jeunes. Des données limitées chez les patients âgés de moins de 3 ans (n=13) indiquent que la clairance normalisée rapportée à la surface corporelle (SC) est environ 2 fois plus élevée chez les patients avec une faible SC (SC de 0,556 m²) que chez les adultes. Par conséquent, il est supposé que l'état d'équilibre pourrait être atteint plus tôt chez les patients de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2 pour les recommandations de dose).

La pharmacocinétique d'évérolimus n'a pas été étudiée chez les patients de moins d'1 an. Cependant, il est rapporté que l'activité du CYP3A4, qui est réduite à la naissance, augmente pendant la première année de vie, ce qui peut affecter la clairance dans cette population de patients.

Une analyse pharmacocinétique de population incluant 111 patients âgés de 1,0 à 27,4 ans (dont 18 patients âgés de 1 an à moins de 3 ans ayant une SC de 0,42 à 0,74 m²) a montré que la clairance normalisée rapportée à la SC était en général plus élevée chez les patients plus jeunes. Les simulations à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population ont montré qu'une dose initiale de 7 mg/m² était nécessaire pour atteindre une C_{\min} dans l'intervalle de 5 à 15 ng/ml chez les patients de moins de 3 ans. Une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est donc recommandée chez les patients âgés de 1 an à moins de 3 ans (voir rubrique 4.2).

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

Au cours d'une étude de fertilité chez le rat mâle, la morphologie testiculaire a été affectée à des doses de 0,5 mg/kg et plus et la motilité et le nombre de spermatozoïdes et le taux plasmatique de testostérone ont été diminués à la dose de 5 mg/kg, correspondant aux niveaux d'exposition thérapeutique, 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 $\geq 0,1$ 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 embryotoxité 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'embryotoxité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives.

Dans les études de toxicologie chez le jeune rat, la toxicité systémique a inclus une diminution du gain pondéral, de la consommation alimentaire et un retard de l'atteinte de certains repères développementaux, avec une récupération totale ou partielle après l'arrêt du traitement. A l'exception possible d'une anomalie du cristallin spécifique au rat (à laquelle les jeunes animaux ont semblé être plus prédisposés), il semble qu'il n'y a pas de différence significative de la sensibilité des animaux jeunes aux effets indésirables de l'évérolimus par rapport aux animaux adultes. Une étude de toxicologie chez le jeune singe n'a pas mis en évidence de toxicité pertinente.

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 4,3 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (E321)
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté
Hypromellose
Crospovidone 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

Plaquette thermoformée en aluminium/polyamide/aluminium/PVC contenant 10 comprimés.

Boite de 10, 30 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'importance de l'absorption de l'évérolimus par exposition topique n'est pas connue. Les manipulateurs doivent donc éviter tout contact avec la suspension. Les mains doivent être lavées soigneusement avant et après la préparation de la suspension.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/001-003

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

Date de première autorisation : 02 septembre 2011

Date de dernier renouvellement : 28 juillet 2015

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/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg d'évérolimus.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 149 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé ovale de couleur blanche à légèrement jaunâtre à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « 5 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Votubia est indiqué chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation de la somme des volumes des angiomyolipomes.

Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Votubia est indiqué chez les patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique.

Posologie

Angiomyolipome rénal associé à une STB

La dose recommandée est de 10 mg d'évérolimus une fois par jour.

SEGA associé à une STB

Un suivi soigneux de la concentration plasmatique peut être nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique optimal. Les doses qui seront tolérées et efficaces varient entre les patients. Un traitement antiépileptique concomitant peut modifier le métabolisme de l'évérolimus et contribuer à cette variabilité (voir rubrique 4.5).

La posologie est établie individuellement sur la base de la surface corporelle (SC) en utilisant la formule de Dubois, où le poids (P) est exprimé en kilogrammes et la taille (T) est exprimée en centimètres :

$$SC = (P^{0,425} \times T^{0,725}) \times 0,007184$$

La dose initiale recommandée de Votubia pour le traitement des patients présentant un SEGA est de 4,5 mg/m². Conformément aux données de la simulation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est recommandée chez les patients de 1 an à moins de 3 ans. Différents dosages de Votubia comprimés peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.

La concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée au moins 1 semaine après l'instauration du traitement pour les patients âgés de moins de 3 ans et environ 2 semaines après l'instauration du traitement pour les patients de 3 ans et plus. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale.

Les recommandations posologiques pour les enfants ayant un SEGA sont les mêmes que pour la population adulte ayant un SEGA, à l'exception des patients âgés de 1 an à moins de 3 ans, et ceux présentant une insuffisance hépatique (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

Le volume de l'astrocytome doit être évalué environ 3 mois après l'instauration du traitement par Votubia, en prenant en compte pour les adaptations posologiques ultérieures les variations du volume tumoral, la concentration résiduelle correspondante et la tolérance.

Une fois qu'une dose stable a été obtenue, la concentration résiduelle doit être surveillée tous les 3 à 6 mois chez les patients dont la surface corporelle évolue ou tous les 6 à 12 mois chez les patients avec une surface corporelle stable, pendant toute la durée du traitement.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose normale prescrite lors de la prochaine prise.

Ajustements de dose en raison d'effets indésirables

La prise en charge des effets indésirables suspectés sévères et/ou intolérables peut nécessiter une réduction de la dose et/ou l'interruption temporaire du traitement par Votubia. Une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire pour les effets indésirables de Grade 1. Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose recommandée est environ 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Pour des réductions de dose en dessous du plus petit dosage disponible, une prise un jour sur deux doit être envisagée.

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

Effet indésirable	Sévérité¹	Adaptation de la posologie de Votubia
Pneumopathie non-infectieuse	Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
	Grade 3	Interrompre Votubia jusqu'à la résolution des symptômes à un Grade ≤ 1 . Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
Stomatite	Grade 2	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 Votubia à la même dose. En cas de récurrence de la toxicité à un Grade 2, interrompre Votubia jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.

Evénements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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)		

Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validé est **obligatoire** chez les patients traités pour un SEGA. Les concentrations résiduelles doivent être déterminées environ 2 semaines après la première dose, après toute modification de dose ou de forme pharmaceutique, après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 4.5) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2). Pour les patients âgés de moins de 3 ans, les concentrations résiduelles doivent être évaluées au moins 1 semaine après l'instauration du traitement ou après tout changement de dose ou de forme pharmaceutique (voir rubrique 5.2).

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validé est une **option** à considérer chez les patients traités pour un angiomyolipome rénal associé à une STB (voir rubrique 5.1) après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 4.5) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

La même technique de dosage et le même laboratoire doivent si possible être utilisés pour le suivi thérapeutique tout au long du traitement.

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

Patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : la dose recommandée est de 7,5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : la dose recommandée est de 5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : Votubia est seulement recommandé si le bénéfice souhaité dépasse le risque. Dans ce cas, une dose de 2,5 mg par jour ne doit pas être dépassée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Des adaptations posologiques devront être faites en cas de modification du statut hépatique du patient (classe de Child-Pugh) au cours du traitement.

Patients présentant un SEGA associé à une STB :

Patients < 18 ans :

Votubia n'est pas recommandé chez les patients < 18 ans ayant un SEGA et une insuffisance hépatique.

Patients ≥ 18 ans :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : 75 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la surface corporelle (SC) (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : 25 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la SC (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : non recommandé

Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total doivent être évaluées environ 2 semaines après tout changement de la fonction hépatique (Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Votubia chez les enfants âgés de 0 à 18 ans présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB en l'absence de SEGA n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de Votubia chez les enfants âgés de moins de 1 an présentant un SEGA associé à une STB n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Les résultats des études cliniques n'ont pas démontré d'impact de Votubia sur la croissance ni sur le développement pubertaire.

Mode d'administration

Votubia 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 de Votubia doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés. Pour les patients atteints d'une STB ayant un SEGA et qui sont incapables d'avaler des comprimés, le ou les comprimé(s) de Votubia peuvent être dissous complètement dans un verre contenant environ 30 ml d'eau en agitant doucement jusqu'à ce que le(s) comprimé(s) soit(soient) totalement désintégré(s) (approximativement 7 minutes), immédiatement avant la prise du médicament. Après avoir bu la suspension, tout résidu doit être dissous dans le même volume d'eau et avalé (voir rubrique 5.2).

Changement de forme pharmaceutique

Votubia est disponible sous deux formes pharmaceutiques : des comprimés et des comprimés dispersibles. Les comprimés de Votubia et les comprimés dispersibles de Votubia ne doivent **pas** être utilisés de façon interchangeable. Les deux formes pharmaceutiques ne doivent pas être associées pour obtenir la dose souhaitée. Il faut utiliser soit l'une des formes pharmaceutiques soit l'autre.

Lors du changement de forme pharmaceutique, la dose doit être ajustée au dosage de la nouvelle forme pharmaceutique le plus proche en milligrammes et la concentration résiduelle d'évérolimus doit être évaluée environ 2 semaines plus tard pour les patients de 3 ans et plus et au moins 1 semaine plus tard pour les patients de moins de 3 ans (voir « Suivi thérapeutique » ci-dessus).

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 évérolimus. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été décrites très fréquemment chez les patients recevant l'évérolimus pour un cancer du rein avancé (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 Votubia peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée, l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à l'amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure.

Chez les patients présentant des symptômes sévères de pneumopathie non infectieuse, le traitement par Votubia doit être arrêté et l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à la résolution des symptômes cliniques. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure en fonction des circonstances cliniques individuelles.

Chez les patients qui nécessitent l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie non infectieuse, une prophylaxie de la pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) et les infections virales notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des

patients traités par l'évérolimus. 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 Votubia. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et la guérison complète doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement par Votubia. Au cours d'un traitement par Votubia, 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 de Votubia doit être envisagé.

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

Des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 manifestant par des symptômes comprenant de façon non exhaustive, anaphylaxie, dyspnée, bouffées vasomotrices, 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 observées 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).

Ulcérations buccales

Des aphtes, une stomatite et une mucite buccale ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, des traitements topiques sont recommandés, mais les bains de bouche à base d'alcool ou d'eau oxygénée doivent être évités car ils peuvent exacerber l'affection. Les agents antifongiques ne doivent pas être utilisés, sauf si une infection fongique a été diagnostiquée (voir rubrique 4.5).

Hémorragie

Des cas graves d'hémorragie ont été rapportés chez des patients traités par évérolimus en oncologie dont certains ayant entraîné la mort. Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

La prudence est recommandée chez des patients prenant Votubia, tout particulièrement lors d'une utilisation concomitante avec des substances actives connues pour modifier les fonctions plaquettaires ou qui peuvent augmenter le risque d'hémorragie ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections hémorragiques. Les professionnels de santé et les patients doivent prêter attention aux signes et symptômes de saignement tout au long du traitement, et particulièrement en cas de facteurs de risques hémorragiques associés.

Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale (incluant une insuffisance rénale aigüe) dont certains avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La fonction rénale des patients 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 créatinémie, généralement légères, et des protéinuries ont été rapportées chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatinémie avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

Glycémie

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Votubia 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 Votubia.

Lipémie

Des cas de dyslipidémie (incluant des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés chez des patients traités par Votubia. Il est également recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant le début du traitement par Votubia 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 chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La numération formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

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, des ajustements de dose de Votubia peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.5).

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs **puissants** du CYP3A4 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. Par conséquent, le traitement concomitant par Votubia avec des inhibiteurs **puissants** n'est pas recommandé.

La prudence est requise lorsque Votubia 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 Votubia 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'utilisation de Votubia n'est pas recommandée chez les patients :

- atteints **d'un angiomyolipome rénal** associé à une STB et une insuffisance hépatique sévère concomitante (classe C de Child-Pugh) sauf si le bénéfice potentiel dépasse le risque (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- **≥ 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique sévère concomitante (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- **< 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique concomitante (classes A, B et C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Vaccinations

L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Votubia (voir rubrique 4.5). Pour les enfants présentant un SEGA qui n'ont pas besoin d'un traitement immédiat, il est conseillé d'effectuer le programme complet de vaccination infantile avant le début du traitement conformément aux recommandations thérapeutiques locales

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 Votubia. La prudence est donc requise lors de l'utilisation de Votubia dans la phase péri-opératoire.

Lactose

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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 ASC/C_{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants de CYP3A4/PgP		
Kétoconazole	ASC ↑15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante de Votubia avec des inhibiteurs puissants est déconseillée
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	ASC ↑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.
Imatinib	ASC ↑ 3,7-fois C _{max} ↑ 2,2-fois	
Vérapamil	ASC ↑3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	<p><i>Pour les patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :</i></p> <p>Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, une réduction de dose à 5 mg 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. 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante (voir également Suivi thérapeutique dans la rubrique 4.2).</p> <p><i>Pour les patients présentant un SEGA</i></p>

Ciclosporine orale	ASC ↑2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	<i>associé à une STB :</i> Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, réduire la dose quotidienne d'environ 50 %. Une autre réduction de la dose peut s'avérer nécessaire pour gérer les effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les concentrations résiduelles d'évérolimus doivent être déterminées environ 2 semaines après l'instauration du traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP. Si le traitement par 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Diltiazem		
Dronédarone		
Amprenavir, fosamprenavir		
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue (variation élevée des effets)	L'association doit être évitée.
Inducteurs puissants et modérés de CYP3A4		
Rifampicine	AUC ↓63 % (intervalle 0-80 %) C _{max} ↓58 % (intervalle 10-70 %)	Eviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4 <i>Pour les patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :</i>
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	Si une administration concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4 est requise, une augmentation de la dose de Votubia 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 ^{ème} jour et 8 ^{ème} jour après l'initiation du traitement par l'inducteur. Cette dose de Votubia est établie pour ajuster l'AUC à
Antiepileptiques (e.g. Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Efavirenz, nevirapine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	

		<p>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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante (voir également Suivi thérapeutique dans la rubrique 4.2).</p> <p><i>Pour les patients présentant un SEGA associé à une STB :</i> En cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, une augmentation de la dose de Votubia peut être nécessaire pour obtenir la même exposition que chez les patients ne recevant pas d'inducteurs puissants. La posologie doit être adaptée pour atteindre une concentration résiduelle de 5 à 15 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 contrôlant la concentration résiduelle et en évaluant la tolérance avant d'augmenter la dose. Si le traitement par un 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>
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 l'évérolimus.

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

Au vu des résultats des études *in vitro* et 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).

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 Votubia peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Votubia. Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, anti-rubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins anti-amarille, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : méthode de contrôle des naissances hormonale ne contenant pas d'œstrogène administré 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 (rat) 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 n'utilisant pas de méthode de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, les études animales 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.

Fertilité

La possibilité que l'évérolimus provoque une stérilité chez les patients hommes et femmes est inconnue, néanmoins on a observé une aménorrhée secondaire et un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculo-stimulantes (FSH) chez les patientes femmes (voir également la rubrique 5.3 pour les observations précliniques sur les systèmes de reproduction mâle et femelle). D'après les observations précliniques, le traitement par l'évérolimus pourrait 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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients devront être informés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines s'ils présentent une fatigue au cours d'un traitement par Votubia.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Deux études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, et une étude de phase II ont permis d'établir le profil de tolérance de Votubia.

- **EXIST-2 (CRAD001M2302)** : il s'agissait d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=79) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints soit de STB plus angiomyolipome rénal (n=113) soit de lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique plus angiomyolipome rénal (n=5). La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 48,1 semaines (intervalle 2 à 115) chez les patients ayant reçu Votubia et de 45,0 semaines (intervalle 9 à 115) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucune différence n'a été observée entre les deux bras en ce qui concerne la proportion de patients ayant arrêté l'étude en raison d'EI (2,5 % sous évérolimus *versus* 2,6 % sous placebo). L'exposition cumulée à Votubia (112 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 172,9 semaines (intervalle 2 à 249) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,1 % (n=8/112).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301)** : il s'agissait d'une étude phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=78) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints de STB ayant un SEGA, tous âges confondus. La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 52,2 semaines (intervalle 24 à 89) chez les patients ayant reçu Votubia et de 46,6 semaines (intervalle 14 à 88) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI pendant la phase de traitement en aveugle. L'exposition cumulée à Votubia (111 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 204,9 semaines (intervalle 8,1 à 253,7) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,2 % (n=8/111).
- **CRAD001C2485** : il s'agissait d'une étude de phase II, prospective, en ouverte, à un bras d'administration d'évérolimus chez des patients atteints de SEGA (n=28). La durée médiane d'exposition a été de 67,8 mois (intervalle 4,7 à 83,2). Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$ et suspectés par l'investigateur d'être liés au traitement) issus des données regroupées de tolérance sont (par ordre décroissant) : la stomatite, l'aménorrhée, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'hypercholestérolémie, la rhinopharyngite, les menstruations irrégulières, l'acné, la sinusite, l'otite moyenne et la pneumonie.

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (incidence $\geq 1\%$) ont été la stomatite, l'aménorrhée, la pneumonie, la neutropénie, la fièvre, la gastroentérite virale et la cellulite. Les grades suivent la classification CTCAE Version 3.0.

Résumé tabulé des effets indésirables

Le Tableau 3 présente l'incidence des effets indésirables sur la base des données regroupées des patients recevant l'évérolimus dans ces trois études dans la STB (y compris l'étude en double aveugle et l'étude d'extension en ouverts, si applicable). Les effets indésirables sont présentés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans les études de la STB

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, otite moyenne, pneumonie ^a
Fréquent	Infection urinaire, pharyngite, cellulite, pharyngite à streptocoque, gastroentérite virale, gingivite, zona
Peu fréquent	Bronchite virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie, anémie, leucopénie, lymphopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypercholestérolémie
Fréquent	Hyperlipidémie, diminution de l'appétit, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Irritabilité, agressivité
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, dysgueusie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle, lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, épistaxis
Peu fréquent	Pneumopathie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite ^b
Fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, douleur de la cavité buccale, flatulence, constipation, gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné
Fréquent	Rash ^c , dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, prurit, alopecie
Peu fréquent	Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Aménorrhée ^d , menstruation irrégulière ^d
Fréquent	Hémorragie vaginale, ménorragie, kyste ovarien, menstruation retardée ^d
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, fièvre
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux sanguin d'hormone lutéinisante, perte de poids
Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin d'hormone folliculostimulante
^a	Inclut pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC)
^b	Inclut (très fréquent) stomatite, ulcération buccale, stomatite aphteuse et (peu fréquent) douleur gingivale, glossite, ulcération des lèvres.
^c	Inclut (fréquent) rash, rash érythémateux, érythème et (peu fréquent) rash maculaire, rash maculopapulaire, rash généralisé.
^d	Fréquence fondée sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans issu des données regroupées.

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment des cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est une réaction attendue pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les notifications spontanées en phase de commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales), de protéinurie et d'augmentation de la créatininémie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, l'évérolimus a été associé à des événements hémorragiques. A de rares occasions, une issue fatale a été observée en oncologie (voir rubrique 4.4). Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Les autres effets indésirables pertinents observés dans les études cliniques en oncologie et les notifications spontanées en phase de commercialisation ont été une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde, une altération de la cicatrisation des plaies et une hyperglycémie.

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

Population pédiatrique

Dans l'étude pivot de phase II, 22 des 28 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans et dans l'étude pivot de phase III, 101 des 117 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans. Dans les deux études, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents ont généralement été les mêmes que ceux observés chez les adultes, à l'exception des infections qui ont été rapportées plus fréquemment, notamment chez les enfants de moins de 3 ans.

Personnes âgées

Lors de la mutualisation des données de tolérance en oncologie, 35 % des patients traités par l'évérolimus avaient plus de 65 ans. Le nombre de patients suivis en oncologie souffrant d'un effet indésirable menant à l'arrêt de l'évérolimus était supérieur chez les patients de plus de 65 ans (19 % vs 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt étaient les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), la fatigue, les dyspnées et les stomatites.

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 chez l'adulte.

Il est essentiel de déterminer les concentrations sanguines d'évérolimus en cas de surdosage suspecté. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré dans tous les cas de surdosage. L'évérolimus n'est pas considéré comme dialysable à un quelconque degré (moins de 10 % ont été éliminés en 6 heures d'hémodialyse).

Population pédiatrique :

Un nombre limité de patients pédiatriques a été traité par des doses supérieures à 10 mg/m²/jour. Aucun signe de toxicité aiguë n'a été rapporté chez ces patients.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasique, autres agents anti-néoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE10

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. L'évérolimus peut réduire les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Chez les patients présentant une STB, le traitement par l'évérolimus augmente les taux de VEGF-A et diminue les taux de VEGF-D. 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*.

Les gènes suppresseurs de tumeurs *tuberin-sclerosis complexes* 1 et 2 (TSC1, TSC2) sont deux régulateurs majeurs de la signalisation mTORC1. La perte de TSC1 ou de TSC2 entraîne un taux élevé de rheb-GTP, une GTPase de la superfamille Ras, qui interagit avec le complexe mTORC1 pour l'activer. L'activation de mTORC1 induit une cascade de signalisation des kinases en aval, incluant l'activation des kinases S6. Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, les mutations d'inactivation sur le gène TSC1 ou TSC2 entraînent la formation d'hamartomes dans tout le corps. Les mutations de TSC1 représentent 20 à 25 % de toutes les mutations identifiées, les autres mutations concernant TSC2.

Sur un modèle neuronal murin de STB où l'expression de TSC1 est supprimée dans la majorité des neurones pendant le développement cortical, l'évérolimus a amélioré la survie médiane de 33 jours à plus de 100 jours et le comportement, le phénotype et le gain pondéral ont été également significativement améliorés. Il a été observé une pénétration cérébrale, avec une accumulation au cours du temps en cas d'administrations répétées et une réduction effective des taux de phospho-S6, un marqueur en aval du complexe mTORC1. Les anomalies des neurofilaments, la myélinisation et l'hypertrophie cellulaire ont toutes été améliorées par le traitement, bien que les signes dysplasiques neuronaux aient persisté, et il n'a été observé que des modifications modestes de la densité et de la longueur des épines dendritiques. De façon remarquable, les souris traitées par l'évérolimus pendant 23 jours seulement (jours 7 à 30 de la période postnatale) ont présenté une amélioration persistante du phénotype, avec une médiane de survie de 78 jours. En résumé, l'évérolimus est un traitement hautement efficace dans ce modèle neuronal de STB, le bénéfice étant apparemment imputable aux effets sur la signalisation mTORC1 et Akt et par conséquent, sur la taille des cellules et la myélinisation. Bien que la prudence s'impose, les résultats semblent indiquer que l'évérolimus peut apporter un bénéfice dans le traitement des pathologies cérébrales liées à la STB, incluant les convulsions infantiles.

Efficacité et sécurité clinique

Angiomyolipome rénal associé à une STB

EXIST-2 (étude CRAD001M2302), une étude de phase III, contrôlée, randomisée a été menée afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Votubia chez des patients atteints d'une STB plus un angiomyolipome rénal. La présence d'au moins un angiomyolipome ≥ 3 cm dans son diamètre le plus long à la TDM/IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse de l'angiomyolipome sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (MAEIE) lors de la randomisation (oui/non).

Les principaux critères secondaires ont inclus le temps avant progression de l'angiomyolipome et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 118 patients ont été randomisés, 79 pour recevoir Votubia 10 mg par jour et 39 le placebo. L'âge médian était de 31 ans (intervalle : 18 à 61 ans ; 46,6 % étaient < 30 ans lors de l'inclusion dans l'étude), 33,9 % étaient de sexe masculin et 89,0 % étaient caucasiens. Parmi les patients inclus dans l'étude, 83,1 % présentaient des angiomyolipomes ≥ 4 cm (28,8 % ≥ 8 cm), 78,0 % présentaient des angiomyolipomes bilatéraux et 39,0 % avaient bénéficié précédemment d'une embolisation rénale/néphrectomie ; 96,6 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 44,1 % des SEGA cibles (au moins 1 SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long).

Les résultats ont montré que l'objectif principal lié à la meilleure réponse globale de l'angiomyolipome a été atteint avec un taux de réponse de 41,8 % (IC à 95 % : 30,8, 53,4) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo ($p < 0,0001$) (Tableau 4).

Tableau 4 EXIST-2 – Réponse de l'angiomyolipome

	Votubia n=79	Placebo n=39	Valeur de p
Analyse principale			
Taux de réponse de l'angiomyolipome ^{1,2}	41,8	0	$< 0,0001$
– %			
IC à 95 %	(30,8, 53,4)	(0,0, 9,0)	
Meilleure réponse globale de l'angiomyolipome – %			
Réponse	41,8	0	
Stabilisation de la maladie	40,5	79,5	
Progression	1,3	5,1	
Non évaluable	16,5	15,4	
¹	Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante		
²	Les réponses de l'angiomyolipome ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction ≥ 50 % de la somme des volumes des angiomyolipomes par rapport à la somme initiale plus absence d'un nouvel angiomyolipome $\geq 1,0$ cm dans son diamètre le plus long plus pas d'augmentation du volume du rein > 20 % par rapport au volume le plus bas plus absence de saignement lié à l'angiomyolipome de grade ≥ 2 .		

Des effets cohérents du traitement sur le taux de réponse de l'angiomyolipome ont été observés dans tous les sous-groupes évalués (utilisation de MAEIE *versus* non-utilisation de MAEIE, sexe, âge et origine ethnique).

Une diminution du volume de l'angiomyolipome a été observée au cours des 12 premières semaines de traitement par Votubia : 75,7 % des patients avaient obtenu des réductions ≥ 30 % et 41,9 % des réductions ≥ 50 % au moment de la première évaluation radiologique. Des réponses prolongées ont été observées lors des échéances suivantes : à la semaine 24, 80,3 % des patients avaient obtenu des réductions ≥ 30 % et 54,9 % des réductions ≥ 50 %.

Le temps médian avant progression de l'angiomyolipome a été de 11,4 mois dans le bras placebo et il n'a pas été atteint dans le bras évérolimus (HR 0,08 ; IC à 95 % : 0,02, 0,37 ; $p < 0,0001$). Des progressions ont été observées chez 3,8 % des patients dans le bras évérolimus *versus* 20,5 % dans le bras placebo. Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 98,4 % dans le bras évérolimus et de 83,4 % dans le bras placebo.

Il a été observé des taux de réponse des lésions cutanées de 26,0 % (IC à 95 % : 16,6, 37,2) dans le bras Votubia et de 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,5) dans le bras placebo ($p = 0,0002$).

D'autres bénéfices cliniques, tels qu'une amélioration des symptômes liés à la maladie ou une réduction des risques graves, n'ont pas été démontrés.

Des analyses de sous-groupes post-hoc de EXIST-2 (étude CRAD001MIC02) ont démontré que le taux de réponse de l'angiomyolipome était réduit sous le seuil des 5 ng/ml (Tableau 5).

Tableau 5 EXIST-2 – Taux de réponse de l'angiomyolipome selon la C_{\min} / temps moyen

C_{\min} / temps moyen	Nombre de patients	Taux de réponse	Intervalle de confiance 95%
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Différence ¹		-0,224	-0,475, 0,027

¹ La différence est « ≤ 5 ng/ml » minus « > 5 ng/ml »

SEGA associé à une STB

Etude de phase III chez des patients atteints de SEGA

EXIST-1 (étude CRAD001M2301), étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de Votubia *versus* placebo, a été menée chez des patients atteints de SEGA, tous âges confondus. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir soit Votubia soit le placebo correspondant. La présence d'au moins une lésion SEGA $\geq 1,0$ cm dans son diamètre le plus long à l'IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude. De plus, une confirmation radiologique de la progression des SEGA, la présence d'une nouvelle lésion SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long ou l'apparition ou l'aggravation d'une hydrocéphalie étaient obligatoires pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (MAEIE) lors de la randomisation (oui/non).

Les principaux critères secondaires, par ordre hiérarchique d'évaluation, ont inclus la modification absolue de la fréquence totale des événements convulsifs à l'EEG sur 24 heures entre l'inclusion et la semaine 24, le temps avant progression des SEGA et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 117 patients ont été randomisés, 78 pour recevoir Votubia et 39 le placebo. Les deux bras de traitement étaient globalement bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales ainsi que les traitements antérieurs anti-SEGA. Dans la population totale, 57,3 % des patients étaient de sexe masculin et 93,2 % étaient caucasiens. L'âge médian de la

population totale était de 9,5 ans (intervalle d'âge dans le bras Votubia : 1,0 à 23,9 ans ; intervalle d'âge dans le bras placebo : 0,8 à 26,6 ans), 69,2 % des patients étaient âgés de 3 à < 18 ans et 17,1 % étaient âgés < 3 ans lors de l'inclusion dans l'étude.

Parmi les patients inclus dans l'étude, 79,5 % présentaient des SEGA bilatéraux, 42,7 % avaient au moins 2 SEGA cibles, 25,6 % un retard de croissance, 9,4 % des signes d'atteinte parenchymateuse profonde, 6,8 % présentaient des signes radiologiques d'hydrocéphalie et 6,8 % avaient bénéficié précédemment d'une résection chirurgicale de SEGA ; 94,0 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 37,6 % des lésions cibles d'angiomyolipomes rénaux (au moins 1 angiomyolipome \geq 1 cm dans son diamètre le plus long).

La durée médiane du traitement de l'étude en aveugle a été de 9,6 mois (intervalle : 5,5 à 18,1 mois) pour les patients recevant Votubia et de 8,3 mois (intervalle : 3,2 à 18,3 mois) pour les patients recevant le placebo.

Les résultats ont montré que Votubia était supérieur au placebo sur le critère principal de meilleure réponse globale des SEGA ($p < 0,0001$). Les taux de réponse ont été de 34,6 % (IC à 95 % : 24,2, 46,2) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo (Tableau 6). De plus, les 8 patients du bras Votubia avec des signes radiologiques d'hydrocéphalie lors de l'inclusion dans l'étude ont présenté une diminution du volume des ventricules.

Après qu'on ait montré que le traitement par évérolimus était supérieur au traitement par placebo, les patients traités initialement avec le placebo ont eu la possibilité de passer dans le bras évérolimus en cas de progression des SEGA. Tous les patients qui avaient reçu au moins une dose d'évérolimus ont été suivis jusqu'à l'arrêt du traitement ou l'achèvement de l'étude. Lors de l'analyse finale, la durée médiane d'exposition de l'ensemble de ces patients a été de 204,9 semaines (intervalle : 8,1 à 253,7). Lors de l'analyse finale, le taux de meilleure réponse globale des SEGA a augmenté jusqu'à 57,7 % (IC à 95 % : 47,9, 67,0).

Aucune intervention chirurgicale pour les SEGA n'a été nécessaire au cours de l'étude.

Tableau 6 EXIST1 – Réponse des SEGA

	Analyse principale ³			Analyse finale ⁴
	Votubia n=78	Placebo n=39	Valeur de p	Votubia n=111
Taux de réponse des SEGA ^{1,2} – (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
IC à 95 %	(24,2- 46,2)	(0,0-9,0)		47,9 - 67,0
Meilleure réponse globale des SEGA – (%)				
Réponse	34,6	0		57,7
Stabilisation de la maladie	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Non évaluable	2,6	0		2,7

¹ Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante

² Les réponses des SEGA ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction \geq 50 % de la somme des volumes des SEGA par rapport à la somme initiale ainsi qu'une absence d'aggravation irréfutable de lésions SEGA non cibles et une absence d'un nouveau SEGA \geq 1 cm dans son diamètre le plus long plus pas d'apparition ou d'aggravation d'une hydrocéphalie.

³ Analyse principale pour la période en double aveugle.

⁴ L'analyse finale inclut les patients du bras placebo qui sont passés dans l'autre bras ; durée médiane de l'exposition à l'évérolimus de 204,9 semaines.

Les effets observés du traitement étaient cohérents dans tous les sous-groupes évalués (utilisation de AEIE *versus* non-utilisation de AEIE, sexe et âge) lors de l'analyse principale.

Durant la phase en double-aveugle, la diminution du volume des SEGA a été nette au cours des 12 premières semaines de traitement par Votubia : réduction du volume $\geq 50\%$ chez 29,7 % (22/74) des patients et $\geq 30\%$ chez 73,0 % (54/74) des patients. Des réductions de volume ont été maintenues à la semaine 24, 41,9 % (31/74) des patients avaient des réductions $\geq 50\%$ et 78,4 % (58/74) des patients avaient des réductions $\geq 30\%$ des volumes des SEGA.

Dans la population de l'étude traitée par évérolimus (n=111), incluant les patients venus du bras placebo, la réponse tumorale apparue dès 12 semaines de traitement par évérolimus s'est maintenue aux évaluations ultérieures. La proportion de patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 50 % a été obtenue était de 45,9 % (45/98) et 62,1 % (41/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus. De même, la proportion des patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 30 % a été obtenue était de 71,4 % (70/98) et de 77,3 % (51/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus.

L'analyse du premier critère secondaire principal, la modification de la fréquence des crises convulsives, n'a pas permis de tirer de conclusion ; ainsi, malgré le fait que des résultats positifs ont été observés pour les deux critères secondaires suivants (temps avant progression des SEGA et taux de réponse des lésions cutanées), ces résultats n'ont pas pu être formellement déclarés comme étant statistiquement significatifs.

Le temps médian avant progression des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée n'a été atteint dans aucun des bras de traitement. Des progressions ont été observées uniquement dans le bras placebo (15,4 %, $p = 0,0002$). Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 100,0 % dans le bras Votubia et de 85,7 % dans le bras placebo. Le suivi à long terme des patients randomisés dans le bras évérolimus et des patients randomisés dans le bras placebo passés ensuite dans le bras évérolimus a montré que les réponses étaient durables.

Lors de l'analyse principale, Votubia a montré des améliorations cliniquement pertinentes de la réponse des lésions cutanées ($p = 0,0004$), avec des taux de réponse de 41,7 % (IC à 95 % : 30,2, 53,9) dans le bras Votubia et de 10,5 % (IC à 95 % : 2,9, 24,8) dans le bras placebo. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse des lésions cutanées a augmenté jusqu'à 58,1 % (IC à 95 % : 48,1 - 67,7).

Etude de phase II chez des patients atteints de SEGA

Une étude de phase II prospective en ouvert, simple bras (étude CRAD001C2485), a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Votubia chez les patients atteints d'un SEGA. Une confirmation radiologique de la progression de l'astrocytome était obligatoire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était la variation du volume tumoral pendant la phase de traitement principale de 6 mois, évaluée par une analyse radiologique centralisée indépendante. Après la phase de traitement principale, les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension, au cours de laquelle le volume de l'astrocytome a été évalué tous les 6 mois.

Au total, 28 patients ont reçu le traitement par Votubia ; l'âge médian était de 11 ans (intervalle 3 à 34 ans), 61 % étaient de sexe masculin et 86 % caucasiens. Treize patients (46 %) présentaient un SEGA secondaire plus petit, dont 12 dans le ventricule controlatéral.

Le volume du SEGA primaire était réduit au 6^{ème} mois de traitement par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$ [voir Tableau 7]). Aucun patient n'a développé de nouvelles lésions, une aggravation de l'hydrocéphale ou une augmentation de la pression intracrânienne et aucun n'a nécessité une résection chirurgicale ou un autre traitement du SEGA.

Tableau 7 Modification du volume du SEGA primaire dans le temps

Volume du SEGA (cm3)	Analyse centralisée indépendante						
	Début de l'étude n=28	Mois 6 n=27	Mois 12 n=26	Mois 24 n=24	Mois 36 n=23	Mois 48 n=24	Mois 60 n=23
Volume de la tumeur primaire							
Moyenne (écart type)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Médiane	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Intervalle	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Réduction par rapport à la valeur initiale							
Moyenne (écart type)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Médiane		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Intervalle		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
Réduction en pourcentage par rapport à la valeur initiale, n (%)							
≥ 50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥ 30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
> 0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Pas de modification		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Augmentation		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustesse et la concordance de l'analyse principale ont été corroborées par :

- la variation du volume du SEGA primaire selon l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$), 75,0 % et 39,3 % des patients présentant respectivement des réductions ≥ 30 % et ≥ 50 %.
- la variation du volume tumoral total selon l'analyse centralisée indépendante ($p < 0,001$) ou l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$).

Un patient répondait aux critères prédéfinis de succès du traitement (réduction > 75 % du volume tumoral) et le traitement à l'étude a été temporairement arrêté ; cependant, une nouvelle croissance du SEGA a été observée lors de l'évaluation suivante à 4,5 mois et le traitement a été réinstauré.

Le suivi à long terme jusqu'à une durée médiane de 67,8 mois (intervalle : 4,7 à 83,2 mois) a montré une efficacité prolongée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votubia dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'angiomyolipome (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 après 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 sains, l'exposition systémique à Votubia 10 mg comprimés (mesurée par l'ASC) est diminuée de 22 % et le pic sanguin 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 %.

Chez les volontaires sains traités par une dose unique de 9 mg (3 x 3 mg) de Votubia comprimés dispersibles en suspension, un repas riche en graisses diminue l'ASC de 11,7 % et le pic sanguin de la C_{max} de 59,8 %. Un repas pauvre en graisse diminue l'ASC de 29,5 % et la C_{max} de 50,2 %.

Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase post-absorption 24 heures après l'administration de l'une ou l'autre des formes pharmaceutiques.

Biodisponibilité relative/bioéquivalence

Dans une étude de biodisponibilité relative, l'ASC_{0-inf} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de comprimés intacts et la C_{max} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg en suspension a représenté 72 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

Dans une étude de bioéquivalence, l'ASC_{0-inf} du comprimé dispersible à 5 mg administré sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts et la C_{max} du comprimé dispersible à 5 mg en suspension a représenté 64 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

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 Votubia 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 Vd était de 191 l dans le compartiment central apparent et de 517 l dans le compartiment périphérique apparent.

Les études non-cliniques chez le rat indiquent :

- Une assimilation rapide de l'évérolimus dans le cerveau suivi d'un lent flux sortant
- Les métabolites radioactifs de l'évérolimus [3H] ne passent pas de manière significative la barrière hémato-encéphalique
- Une pénétration dose-dépendante de la barrière par l'évérolimus, ce qui est cohérent avec l'hypothèse de saturation des pompes à efflux sortant présentes dans les cellules capillaires endothéliales de la barrière
- La co-administration de l'inhibiteur Pgp, la cyclosporine, renforce l'exposition à l'évérolimus dans le cortex cérébral, ce qui est cohérent avec l'inhibition du Pgp au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Il n'existe pas de donnée clinique sur la distribution de l'évérolimus dans le cerveau humain. Les données non-cliniques chez le rat ont démontré une distribution dans le cerveau suite à l'administration par les voies intraveineuse et orale.

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

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre

Après l'administration d'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, l'ASC_{0-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 deux 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 Votubia ont été évaluées dans deux études avec administration de Votubia comprimés en dose unique par voie orale chez 8 et 34 sujets adultes 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.

Population pédiatrique

Chez les patients atteints de SEGA, la C_{\min} de l'évérolimus a été approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de dose allant de 1,35 mg/m² à 14,4 mg/m².

Chez les patients atteints de SEGA, la moyenne géométrique des valeurs moyennes de la C_{\min} normalisées à la dose en mg/m² chez les patients âgés < 10 ans et les patients âgés de 10 à 18 ans a été plus faible de respectivement 54 % et 40 % à celle observée chez les adultes (> 18 ans), suggérant que la clairance de l'évérolimus a été plus élevée chez les patients plus jeunes. Des données limitées chez les patients âgés de moins de 3 ans (n=13) indiquent que la clairance normalisée rapportée à la surface corporelle (SC) est environ 2 fois plus élevée chez les patients avec une faible SC (SC de 0,556 m²) que chez les adultes. Par conséquent, il est supposé que l'état d'équilibre pourrait être atteint plus tôt chez les patients de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2 pour les recommandations de dose).

La pharmacocinétique d'évérolimus n'a pas été étudiée chez les patients de moins d'1 an. Cependant, il est rapporté que l'activité du CYP3A4, qui est réduite à la naissance, augmente pendant la première année de vie, ce qui peut affecter la clairance dans cette population de patients.

Une analyse pharmacocinétique de population incluant 111 patients âgés de 1,0 à 27,4 ans (dont 18 patients âgés de 1 an à moins de 3 ans ayant une SC de 0,42 à 0,74 m²) a montré que la clairance normalisée rapportée à la SC était en général plus élevée chez les patients plus jeunes. Les simulations à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population ont montré qu'une dose initiale de 7 mg/m² était nécessaire pour atteindre une C_{\min} dans l'intervalle de 5 à 15 ng/ml chez les patients de moins de 3 ans. Une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est donc recommandée chez les patients âgés de 1 an à moins de 3 ans (voir rubrique 4.2).

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

Au cours d'une étude de fertilité chez le rat mâle, la morphologie testiculaire a été affectée à des doses de 0,5 mg/kg et plus et la motilité et le nombre de spermatozoïdes et le taux plasmatique de testostérone ont été diminués à la dose de 5 mg/kg, correspondant aux niveaux d'exposition thérapeutique, 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 $\geq 0,1$ 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 embryotoxité 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'embryotoxité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives.

Dans les études de toxicologie chez le jeune rat, la toxicité systémique a inclus une diminution du gain pondéral, de la consommation alimentaire et un retard de l'atteinte de certains repères développementaux, avec une récupération totale ou partielle après l'arrêt du traitement. A l'exception possible d'une anomalie du cristallin spécifique au rat (à laquelle les jeunes animaux ont semblé être plus prédisposés), il semble qu'il n'y a pas de différence significative de la sensibilité des animaux jeunes aux effets indésirables de l'évérolimus par rapport aux animaux adultes. Une étude de toxicologie chez le jeune singe n'a pas mis en évidence de toxicité pertinente.

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 4,3 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (E321)
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté
Hypromellose
Crospovidone 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

Plaquette thermoformée en aluminium/polyamide/aluminium/PVC contenant 10 comprimés.

Boîte de 30 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'importance de l'absorption de l'évérolimus par exposition topique n'est pas connue. Les manipulateurs doivent donc éviter tout contact avec la suspension. Les mains doivent être lavées soigneusement avant et après la préparation de la suspension.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/004-005

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

Date de première autorisation : 02 septembre 2011

Date de dernier renouvellement : 28 juillet 2015

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/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'évérolimus.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 297 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé ovale de couleur blanche à légèrement jaunâtre à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « UHE » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Votubia est indiqué chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation de la somme des volumes des angiomyolipomes.

Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Votubia est indiqué chez les patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique.

Posologie

Angiomyolipome rénal associé à une STB

La dose recommandée est de 10 mg d'évérolimus une fois par jour.

SEGA associé à une STB

Un suivi soigneux de la concentration plasmatique peut être nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique optimal. Les doses qui seront tolérées et efficaces varient entre les patients. Un traitement antiépileptique concomitant peut modifier le métabolisme de l'évérolimus et contribuer à cette variabilité (voir rubrique 4.5).

La posologie est établie individuellement sur la base de la surface corporelle (SC) en utilisant la formule de Dubois, où le poids (P) est exprimé en kilogrammes et la taille (T) est exprimée en centimètres :

$$SC = (P^{0,425} \times T^{0,725}) \times 0,007184$$

La dose initiale recommandée de Votubia pour le traitement des patients présentant un SEGA est de 4,5 mg/m². Conformément aux données de la simulation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est recommandée chez les patients de 1 an à moins de 3 ans. Différents dosages de Votubia comprimés peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.

La concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée au moins 1 semaine après l'instauration du traitement pour les patients âgés de moins de 3 ans et environ 2 semaines après l'instauration du traitement pour les patients de 3 ans et plus. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale.

Les recommandations posologiques pour les enfants ayant un SEGA sont les mêmes que pour la population adulte ayant un SEGA, à l'exception des patients âgés de 1 an à moins de 3 ans, et ceux présentant une insuffisance hépatique (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

Le volume de l'astrocytome doit être évalué environ 3 mois après l'instauration du traitement par Votubia, en prenant en compte pour les adaptations posologiques ultérieures les variations du volume tumoral, la concentration résiduelle correspondante et la tolérance.

Une fois qu'une dose stable a été obtenue, la concentration résiduelle doit être surveillée tous les 3 à 6 mois chez les patients dont la surface corporelle évolue ou tous les 6 à 12 mois chez les patients avec une surface corporelle stable, pendant toute la durée du traitement.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose normale prescrite lors de la prochaine prise.

Ajustements de dose en raison d'effets indésirables

La prise en charge des effets indésirables suspectés sévères et/ou intolérables peut nécessiter une réduction de la dose et/ou l'interruption temporaire du traitement par Votubia. Une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire pour les effets indésirables de Grade 1. Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose recommandée est environ 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Pour des réductions de dose en dessous du plus petit dosage disponible, une prise un jour sur deux doit être envisagée.

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

Effet indésirable	Sévérité¹	Adaptation de la posologie de Votubia
Pneumopathie non-infectieuse	Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
	Grade 3	Interrompre Votubia jusqu'à la résolution des symptômes à un Grade ≤ 1 . Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
Stomatite	Grade 2	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 Votubia à la même dose. En cas de récurrence de la toxicité à un Grade 2, interrompre Votubia jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.

Evénements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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)		

Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validé est **obligatoire** chez les patients traités pour un SEGA. Les concentrations résiduelles doivent être déterminées environ 2 semaines après la première dose, après toute modification de dose ou de forme pharmaceutique, après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 4.5) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2). Pour les patients âgés de moins de 3 ans, les concentrations résiduelles doivent être évaluées au moins 1 semaine après l'instauration du traitement ou après tout changement de dose ou de forme pharmaceutique (voir rubrique 5.2).

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validé est une **option** à considérer chez les patients traités pour un angiomyolipome rénal associé à une STB (voir rubrique 5.1) après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 4.5) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

La même technique de dosage et le même laboratoire doivent si possible être utilisés pour le suivi thérapeutique tout au long du traitement.

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

Patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : la dose recommandée est de 7,5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : la dose recommandée est de 5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : Votubia est seulement recommandé si le bénéfice souhaité dépasse le risque. Dans ce cas, une dose de 2,5 mg par jour ne doit pas être dépassée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Des adaptations posologiques devront être faites en cas de modification du statut hépatique du patient (classe de Child-Pugh) au cours du traitement.

Patients présentant un SEGA associé à une STB :

Patients < 18 ans :

Votubia n'est pas recommandé chez les patients < 18 ans ayant un SEGA et une insuffisance hépatique.

Patients ≥ 18 ans :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : 75 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la surface corporelle (SC) (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : 25 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la SC (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : non recommandé

Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total doivent être évaluées environ 2 semaines après tout changement de la fonction hépatique (Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Votubia chez les enfants âgés de 0 à 18 ans présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB en l'absence de SEGA n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de Votubia chez les enfants âgés de moins de 1 an présentant un SEGA associé à une STB n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Les résultats des études cliniques n'ont pas démontré d'impact de Votubia sur la croissance ni sur le développement pubertaire.

Mode d'administration

Votubia 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 de Votubia doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés. Pour les patients atteints d'une STB ayant un SEGA et qui sont incapables d'avaler des comprimés, le ou les comprimé(s) de Votubia peuvent être dissous complètement dans un verre contenant environ 30 ml d'eau en agitant doucement jusqu'à ce que le(s) comprimé(s) soit(soient) totalement désintégré(s) (approximativement 7 minutes), immédiatement avant la prise du médicament. Après avoir bu la suspension, tout résidu doit être dissous dans le même volume d'eau et avalé (voir rubrique 5.2).

Changement de forme pharmaceutique

Votubia est disponible sous deux formes pharmaceutiques : des comprimés et des comprimés dispersibles. Les comprimés de Votubia et les comprimés dispersibles de Votubia ne doivent **pas** être utilisés de façon interchangeable. Les deux formes pharmaceutiques ne doivent pas être associées pour obtenir la dose souhaitée. Il faut utiliser soit l'une des formes pharmaceutiques soit l'autre.

Lors du changement de forme pharmaceutique, la dose doit être ajustée au dosage de la nouvelle forme pharmaceutique le plus proche en milligrammes et la concentration résiduelle d'évérolimus doit être évaluée environ 2 semaines plus tard pour les patients de 3 ans et plus et au moins 1 semaine plus tard pour les patients de moins de 3 ans (voir « Suivi thérapeutique » ci-dessus).

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 évérolimus. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été décrites très fréquemment chez les patients recevant l'évérolimus pour un cancer du rein avancé (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 Votubia peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée, l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à l'amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure.

Chez les patients présentant des symptômes sévères de pneumopathie non infectieuse, le traitement par Votubia doit être arrêté et l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à la résolution des symptômes cliniques. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure en fonction des circonstances cliniques individuelles.

Chez les patients qui nécessitent l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie non infectieuse, une prophylaxie de la pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) et les infections virales notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des

patients traités par l'évérolimus. 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 Votubia. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et la guérison complète doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement par Votubia. Au cours d'un traitement par Votubia, 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 de Votubia doit être envisagé.

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

Des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 manifestant par des symptômes comprenant de façon non exhaustive, anaphylaxie, dyspnée, bouffées vasomotrices, 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 observées 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).

Ulcérations buccales

Des aphtes, une stomatite et une mucite buccale ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, des traitements topiques sont recommandés, mais les bains de bouche à base d'alcool ou d'eau oxygénée doivent être évités car ils peuvent exacerber l'affection. Les agents antifongiques ne doivent pas être utilisés, sauf si une infection fongique a été diagnostiquée (voir rubrique 4.5).

Hémorragie

Des cas graves d'hémorragie ont été rapportés chez des patients traités par évérolimus en oncologie dont certains ayant entraîné la mort. Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

La prudence est recommandée chez des patients prenant Votubia, tout particulièrement lors d'une utilisation concomitante avec des substances actives connues pour modifier les fonctions plaquettaires ou qui peuvent augmenter le risque d'hémorragie ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections hémorragiques. Les professionnels de santé et les patients doivent prêter attention aux signes et symptômes de saignement tout au long du traitement, et particulièrement en cas de facteurs de risques hémorragiques associés.

Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale (incluant une insuffisance rénale aigüe) dont certains avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La fonction rénale des patients 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 créatinémie, généralement légères, et des protéinuries ont été rapportées chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatinémie avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

Glycémie

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Votubia 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 Votubia.

Lipémie

Des cas de dyslipidémie (incluant des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés chez des patients traités par Votubia. Il est également recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant le début du traitement par Votubia 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 chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La numération formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

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, des ajustements de dose de Votubia peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.5).

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs **puissants** du CYP3A4 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. Par conséquent, le traitement concomitant par Votubia avec des inhibiteurs **puissants** n'est pas recommandé.

La prudence est requise lorsque Votubia 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 Votubia 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'utilisation de Votubia n'est pas recommandée chez les patients :

- atteints **d'un angiomyolipome rénal** associé à une STB et une insuffisance hépatique sévère concomitante (classe C de Child-Pugh) sauf si le bénéfice potentiel dépasse le risque (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- **≥ 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique sévère concomitante (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- **< 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique concomitante (classes A, B et C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Vaccinations

L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Votubia (voir rubrique 4.5). Pour les enfants présentant un SEGA qui n'ont pas besoin d'un traitement immédiat, il est conseillé d'effectuer le programme complet de vaccination infantile avant le début du traitement conformément aux recommandations thérapeutiques locales

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 Votubia. La prudence est donc requise lors de l'utilisation de Votubia dans la phase péri-opératoire.

Lactose

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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 ASC/C_{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants de CYP3A4/PgP		
Kétoconazole	ASC ↑15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante de Votubia avec des inhibiteurs puissants est déconseillée
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	ASC ↑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.
Imatinib	ASC ↑ 3,7-fois C _{max} ↑ 2,2-fois	
Vérapamil	ASC ↑3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	<p><i>Pour les patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :</i></p> <p>Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, une réduction de dose à 5 mg 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. 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante (voir également Suivi thérapeutique dans la rubrique 4.2).</p> <p><i>Pour les patients présentant un SEGA</i></p>

Ciclosporine orale	ASC ↑2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	<i>associé à une STB :</i> Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, réduire la dose quotidienne d'environ 50 %. Une autre réduction de la dose peut s'avérer nécessaire pour gérer les effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les concentrations résiduelles d'évérolimus doivent être déterminées environ 2 semaines après l'instauration du traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP. Si le traitement par 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Diltiazem		
Dronédarone		
Amprenavir, fosamprenavir		
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP		
Inducteurs puissants et modérés de CYP3A4		
Rifampicine	AUC ↓63 % (intervalle 0-80 %) C _{max} ↓58 % (intervalle 10-70 %)	Eviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4 <i>Pour les patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :</i>
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	Si une administration concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4 est requise, une augmentation de la dose de Votubia de 10 mg par jour jusqu'à 20 mg par jour en utilisant une augmentation par pallier de 5 mg ou moins est appliquée le 4 ^{ème} jour et 8 ^{ème} jour après l'initiation du traitement par l'inducteur. Cette dose de Votubia est établie pour ajuster l'AUC à
Antiepileptiques (e.g. Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Efavirenz, nevirapine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	

		<p>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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante (voir également Suivi thérapeutique dans la rubrique 4.2).</p> <p><i>Pour les patients présentant un SEGA associé à une STB :</i> En cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, une augmentation de la dose de Votubia peut être nécessaire pour obtenir la même exposition que chez les patients ne recevant pas d'inducteurs puissants. La posologie doit être adaptée pour atteindre une concentration résiduelle de 5 à 15 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 contrôlant la concentration résiduelle et en évaluant la tolérance avant d'augmenter la dose. Si le traitement par un 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>
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 l'évérolimus.

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

Au vu des résultats des études *in vitro* et 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).

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 Votubia peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Votubia. Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, anti-rubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins antiamarile, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : méthode de contrôle des naissances hormonale ne contenant pas d'œstrogène administré 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 (rat) 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 n'utilisant pas de méthode de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, les études animales 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.

Fertilité

La possibilité que l'évérolimus provoque une stérilité chez les patients hommes et femmes est inconnue, néanmoins on a observé une aménorrhée secondaire et un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculo-stimulantes (FSH) chez les patientes femmes (voir également la rubrique 5.3 pour les observations précliniques sur les systèmes de reproduction mâle et femelle). D'après les observations précliniques, le traitement par l'évérolimus pourrait 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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients devront être informés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines s'ils présentent une fatigue au cours d'un traitement par Votubia.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Deux études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, et une étude de phase II ont permis d'établir le profil de tolérance de Votubia.

- **EXIST-2 (CRAD001M2302)** : il s'agissait d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=79) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints soit de STB plus angiomyolipome rénal (n=113) soit de lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique plus angiomyolipome rénal (n=5). La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 48,1 semaines (intervalle 2 à 115) chez les patients ayant reçu Votubia et de 45,0 semaines (intervalle 9 à 115) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucune différence n'a été observée entre les deux bras en ce qui concerne la proportion de patients ayant arrêté l'étude en raison d'EI (2,5 % sous évérolimus *versus* 2,6 % sous placebo). L'exposition cumulée à Votubia (112 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 172,9 semaines (intervalle 2 à 249) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,1 % (n=8/112).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301)** : il s'agissait d'une étude phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=78) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints de STB ayant un SEGA, tous âges confondus. La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 52,2 semaines (intervalle 24 à 89) chez les patients ayant reçu Votubia et de 46,6 semaines (intervalle 14 à 88) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI pendant la phase de traitement en aveugle. L'exposition cumulée à Votubia (111 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 204,9 semaines (intervalle 8,1 à 253,7) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,2 % (n=8/111).
- **CRAD001C2485** : il s'agissait d'une étude de phase II, prospective, en ouverte, à un bras d'administration d'évérolimus chez des patients atteints de SEGA (n=28). La durée médiane d'exposition a été de 67,8 mois (intervalle 4,7 à 83,2). Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$ et suspectés par l'investigateur d'être liés au traitement) issus des données regroupées de tolérance sont (par ordre décroissant) : la stomatite, l'aménorrhée, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'hypercholestérolémie, la rhinopharyngite, les menstruations irrégulières, l'acné, la sinusite, l'otite moyenne et la pneumonie.

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (incidence $\geq 1\%$) ont été la stomatite, l'aménorrhée, la pneumonie, la neutropénie, la fièvre, la gastroentérite virale et la cellulite. Les grades suivent la classification CTCAE Version 3.0.

Résumé tabulé des effets indésirables

Le Tableau 3 présente l'incidence des effets indésirables sur la base des données regroupées des patients recevant l'évérolimus dans ces trois études dans la STB (y compris l'étude en double aveugle et l'étude d'extension en ouverts, si applicable). Les effets indésirables sont présentés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans les études de la STB

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, otite moyenne, pneumonie ^a
Fréquent	Infection urinaire, pharyngite, cellulite, pharyngite à streptocoque, gastroentérite virale, gingivite, zona.
Peu fréquent	Bronchite virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie, anémie, leucopénie, lymphopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypercholestérolémie
Fréquent	Hyperlipidémie, diminution de l'appétit, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Irritabilité, agressivité
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, dysgueusie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle, lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, épistaxis
Peu fréquent	Pneumopathie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite ^b
Fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, douleur de la cavité buccale, flatulence, constipation, gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné
Fréquent	Rash ^c , dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, prurit, alopecie
Peu fréquent	Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Aménorrhée ^d , menstruation irrégulière ^d
Fréquent	Hémorragie vaginale, ménorragie, kyste ovarien, menstruation retardée ^d
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, fièvre
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux sanguin d'hormone lutéinisante, perte de poids
Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin d'hormone folliculostimulante
^a	Inclut pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC)
^b	Inclut (très fréquent) stomatite, ulcération buccale, stomatite aphteuse et (peu fréquent) douleur gingivale, glossite, ulcération des lèvres.
^c	Inclut (fréquent) rash, rash érythémateux, érythème et (peu fréquent) rash maculaire, rash maculopapulaire, rash généralisé.
^d	Fréquence fondée sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans issu des données regroupées.

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment des cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est une réaction attendue pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les notifications spontanées en phase de commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales), de protéinurie et d'augmentation de la créatininémie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, l'évérolimus a été associé à des événements hémorragiques. A de rares occasions, une issue fatale a été observée en oncologie (voir rubrique 4.4). Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Les autres effets indésirables pertinents observés dans les études cliniques en oncologie et les notifications spontanées en phase de commercialisation ont été une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde, une altération de la cicatrisation des plaies et une hyperglycémie.

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

Population pédiatrique

Dans l'étude pivot de phase II, 22 des 28 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans et dans l'étude pivot de phase III, 101 des 117 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans. Dans les deux études, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents ont généralement été les mêmes que ceux observés chez les adultes, à l'exception des infections qui ont été rapportées plus fréquemment, notamment chez les enfants de moins de 3 ans.

Personnes âgées

Lors de la mutualisation des données de tolérance en oncologie, 35 % des patients traités par l'évérolimus avaient plus de 65 ans. Le nombre de patients suivis en oncologie souffrant d'un effet indésirable menant à l'arrêt de l'évérolimus était supérieur chez les patients de plus de 65 ans (19 % vs 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt étaient les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), la fatigue, les dyspnées et les stomatites.

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 chez l'adulte.

Il est essentiel de déterminer les concentrations sanguines d'évérolimus en cas de surdosage suspecté. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré dans tous les cas de surdosage. L'évérolimus n'est pas considéré comme dialysable à un quelconque degré (moins de 10 % ont été éliminés en 6 heures d'hémodialyse).

Population pédiatrique :

Un nombre limité de patients pédiatriques a été traité par des doses supérieures à 10 mg/m²/jour. Aucun signe de toxicité aiguë n'a été rapporté chez ces patients.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasique, autres agents anti-néoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE10

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. L'évérolimus peut réduire les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Chez les patients présentant une STB, le traitement par l'évérolimus augmente les taux de VEGF-A et diminue les taux de VEGF-D. 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*.

Les gènes suppresseurs de tumeurs *tuberin-sclerosis complexes* 1 et 2 (TSC1, TSC2) sont deux régulateurs majeurs de la signalisation mTORC1. La perte de TSC1 ou de TSC2 entraîne un taux élevé de rheb-GTP, une GTPase de la superfamille Ras, qui interagit avec le complexe mTORC1 pour l'activer. L'activation de mTORC1 induit une cascade de signalisation des kinases en aval, incluant l'activation des kinases S6. Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, les mutations d'inactivation sur le gène TSC1 ou TSC2 entraînent la formation d'hamartomes dans tout le corps. Les mutations de TSC1 représentent 20 à 25 % de toutes les mutations identifiées, les autres mutations concernant TSC2.

Sur un modèle neuronal murin de STB où l'expression de TSC1 est supprimée dans la majorité des neurones pendant le développement cortical, l'évérolimus a amélioré la survie médiane de 33 jours à plus de 100 jours et le comportement, le phénotype et le gain pondéral ont été également significativement améliorés. Il a été observé une pénétration cérébrale, avec une accumulation au cours du temps en cas d'administrations répétées et une réduction effective des taux de phospho-S6, un marqueur en aval du complexe mTORC1. Les anomalies des neurofilaments, la myélinisation et l'hypertrophie cellulaire ont toutes été améliorées par le traitement, bien que les signes dysplasiques neuronaux aient persisté, et il n'a été observé que des modifications modestes de la densité et de la longueur des épines dendritiques. De façon remarquable, les souris traitées par l'évérolimus pendant 23 jours seulement (jours 7 à 30 de la période postnatale) ont présenté une amélioration persistante du phénotype, avec une médiane de survie de 78 jours. En résumé, l'évérolimus est un traitement hautement efficace dans ce modèle neuronal de STB, le bénéfice étant apparemment imputable aux effets sur la signalisation mTORC1 et Akt et par conséquent, sur la taille des cellules et la myélinisation. Bien que la prudence s'impose, les résultats semblent indiquer que l'évérolimus peut apporter un bénéfice dans le traitement des pathologies cérébrales liées à la STB, incluant les convulsions infantiles.

Efficacité et sécurité clinique

Angiomyolipome rénal associé à une STB

EXIST-2 (étude CRAD001M2302), une étude de phase III, contrôlée, randomisée a été menée afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Votubia chez des patients atteints d'une STB plus un angiomyolipome rénal. La présence d'au moins un angiomyolipome ≥ 3 cm dans son diamètre le plus long à la TDM/IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse de l'angiomyolipome sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (MAEIE) lors de la randomisation (oui/non).

Les principaux critères secondaires ont inclus le temps avant progression de l'angiomyolipome et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 118 patients ont été randomisés, 79 pour recevoir Votubia 10 mg par jour et 39 le placebo. L'âge médian était de 31 ans (intervalle : 18 à 61 ans ; 46,6 % étaient < 30 ans lors de l'inclusion dans l'étude), 33,9 % étaient de sexe masculin et 89,0 % étaient caucasiens. Parmi les patients inclus dans l'étude, 83,1 % présentaient des angiomyolipomes ≥ 4 cm (28,8 % ≥ 8 cm), 78,0 % présentaient des angiomyolipomes bilatéraux et 39,0 % avaient bénéficié précédemment d'une embolisation rénale/néphrectomie ; 96,6 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 44,1 % des SEGA cibles (au moins 1 SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long).

Les résultats ont montré que l'objectif principal lié à la meilleure réponse globale de l'angiomyolipome a été atteint avec un taux de réponse de 41,8 % (IC à 95 % : 30,8, 53,4) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo ($p < 0,0001$) (Tableau 4).

Tableau 4 EXIST-2 – Réponse de l'angiomyolipome

	Votubia n=79	Placebo n=39	Valeur de p
Analyse principale			
Taux de réponse de l'angiomyolipome ^{1,2}	41,8	0	$< 0,0001$
– %			
IC à 95 %	(30,8, 53,4)	(0,0, 9,0)	
Meilleure réponse globale de l'angiomyolipome – %			
Réponse	41,8	0	
Stabilisation de la maladie	40,5	79,5	
Progression	1,3	5,1	
Non évaluable	16,5	15,4	
¹	Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante		
²	Les réponses de l'angiomyolipome ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction ≥ 50 % de la somme des volumes des angiomyolipomes par rapport à la somme initiale plus absence d'un nouvel angiomyolipome $\geq 1,0$ cm dans son diamètre le plus long plus pas d'augmentation du volume du rein > 20 % par rapport au volume le plus bas plus absence de saignement lié à l'angiomyolipome de grade ≥ 2 .		

Des effets cohérents du traitement sur le taux de réponse de l'angiomyolipome ont été observés dans tous les sous-groupes évalués (utilisation de MAEIE *versus* non-utilisation de MAEIE, sexe, âge et origine ethnique).

Une diminution du volume de l'angiomyolipome a été observée au cours des 12 premières semaines de traitement par Votubia : 75,7 % des patients avaient obtenu des réductions ≥ 30 % et 41,9 % des réductions ≥ 50 % au moment de la première évaluation radiologique. Des réponses prolongées ont

été observées lors des échéances suivantes : à la semaine 24, 80,3 % des patients avaient obtenu des réductions ≥ 30 % et 54,9 % des réductions ≥ 50 %.

Le temps médian avant progression de l'angiomyolipome a été de 11,4 mois dans le bras placebo et il n'a pas été atteint dans le bras évérolimus (HR 0,08 ; IC à 95 % : 0,02, 0,37 ; $p < 0,0001$). Des progressions ont été observées chez 3,8 % des patients dans le bras évérolimus *versus* 20,5 % dans le bras placebo. Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 98,4 % dans le bras évérolimus et de 83,4 % dans le bras placebo.

Il a été observé des taux de réponse des lésions cutanées de 26,0 % (IC à 95 % : 16,6, 37,2) dans le bras Votubia et de 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,5) dans le bras placebo ($p = 0,0002$).

D'autres bénéfices cliniques, tels qu'une amélioration des symptômes liés à la maladie ou une réduction des risques graves, n'ont pas été démontrés.

Des analyses de sous-groupes post-hoc de EXIST-2 (étude CRAD001MIC02) ont démontré que le taux de réponse de l'angiomyolipome était réduit sous le seuil des 5 ng/ml (Tableau 5).

Tableau 5 EXIST-2 – Taux de réponse de l'angiomyolipome selon la C_{\min} / temps moyen

C_{\min} / temps moyen	Nombre de patients	Taux de réponse	Intervalle de confiance 95%
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Différence ¹		-0,224	-0,475, 0,027

¹ La différence est « ≤ 5 ng/ml » minus « > 5 ng/ml »

SEGA associé à une STB

Etude de phase III chez des patients atteints de SEGA

EXIST-1 (étude CRAD001M2301), étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de Votubia *versus* placebo, a été menée chez des patients atteints de SEGA, tous âges confondus. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir soit Votubia soit le placebo correspondant. La présence d'au moins une lésion SEGA $\geq 1,0$ cm dans son diamètre le plus long à l'IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude. De plus, une confirmation radiologique de la progression des SEGA, la présence d'une nouvelle lésion SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long ou l'apparition ou l'aggravation d'une hydrocéphalie étaient obligatoires pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (MAEIE) lors de la randomisation (oui/non).

Les principaux critères secondaires, par ordre hiérarchique d'évaluation, ont inclus la modification absolue de la fréquence totale des événements convulsifs à l'EEG sur 24 heures entre l'inclusion et la semaine 24, le temps avant progression des SEGA et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 117 patients ont été randomisés, 78 pour recevoir Votubia et 39 le placebo. Les deux bras de traitement étaient globalement bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales ainsi que les traitements antérieurs anti-SEGA. Dans la population totale, 57,3 % des patients étaient de sexe masculin et 93,2 % étaient caucasiens. L'âge médian de la population totale était de 9,5 ans (intervalle d'âge dans le bras Votubia : 1,0 à 23,9 ans ; intervalle d'âge dans le bras placebo : 0,8 à 26,6 ans), 69,2 % des patients étaient âgés de 3 à < 18 ans et 17,1 % étaient âgés < 3 ans lors de l'inclusion dans l'étude.

Parmi les patients inclus dans l'étude, 79,5 % présentaient des SEGA bilatéraux, 42,7 % avaient au moins 2 SEGA cibles, 25,6 % un retard de croissance, 9,4 % des signes d'atteinte parenchymateuse profonde, 6,8 % présentaient des signes radiologiques d'hydrocéphalie et 6,8 % avaient bénéficié précédemment d'une résection chirurgicale de SEGA ; 94,0 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 37,6 % des lésions cibles d'angiomyolipomes rénaux (au moins 1 angiomyolipome \geq 1 cm dans son diamètre le plus long).

La durée médiane du traitement de l'étude en aveugle a été de 9,6 mois (intervalle : 5,5 à 18,1 mois) pour les patients recevant Votubia et de 8,3 mois (intervalle : 3,2 à 18,3 mois) pour les patients recevant le placebo.

Les résultats ont montré que Votubia était supérieur au placebo sur le critère principal de meilleure réponse globale des SEGA ($p < 0,0001$). Les taux de réponse ont été de 34,6 % (IC à 95 % : 24,2, 46,2) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo (Tableau 6). De plus, les 8 patients du bras Votubia avec des signes radiologiques d'hydrocéphalie lors de l'inclusion dans l'étude ont présenté une diminution du volume des ventricules.

Après qu'on ait montré que le traitement par évérolimus était supérieur au traitement par placebo, les patients traités initialement avec le placebo ont eu la possibilité de passer dans le bras évérolimus en cas de progression des SEGA. Tous les patients qui avaient reçu au moins une dose d'évérolimus ont été suivis jusqu'à l'arrêt du traitement ou l'achèvement de l'étude. Lors de l'analyse finale, la durée médiane d'exposition de l'ensemble de ces patients a été de 204,9 semaines (intervalle : 8,1 à 253,7). Lors de l'analyse finale, le taux de meilleure réponse globale des SEGA a augmenté jusqu'à 57,7 % (IC à 95 % : 47,9, 67,0).

Aucune intervention chirurgicale pour les SEGA n'a été nécessaire au cours de l'étude.

Tableau 6 EXIST1 – Réponse des SEGA

	Analyse principale ³			Analyse finale ⁴
	Votubia n=78	Placebo n=39	Valeur de p	Votubia n=111
Taux de réponse des SEGA ^{1,2} – (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
IC à 95 %	(24,2- 46,2)	(0,0-9,0)		47,9 - 67,0
Meilleure réponse globale des SEGA – (%)				
Réponse	34,6	0		57,7
Stabilisation de la maladie	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Non évaluable	2,6	0		2,7

¹ Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante

² Les réponses des SEGA ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction \geq 50 % de la somme des volumes des SEGA par rapport à la somme initiale ainsi qu'une absence d'aggravation irréfutable de lésions SEGA non cibles et une absence d'un nouveau SEGA \geq 1 cm dans son diamètre le plus long plus pas d'apparition ou d'aggravation d'une hydrocéphalie.

³ Analyse principale pour la période en double aveugle

⁴ L'analyse finale inclut les patients du bras placebo qui sont passés dans l'autre bras ; durée médiane de l'exposition à l'évérolimus de 204,9 semaines.

Les effets observés du traitement étaient cohérents dans tous les sous-groupes évalués (utilisation de AEIE *versus* non-utilisation de AEIE, sexe et âge) lors de l'analyse principale.

Durant la phase en double-aveugle, la diminution du volume des SEGA a été nette au cours des 12 premières semaines de traitement par Votubia : réduction du volume $\geq 50\%$ chez 29,7 % (22/74) des patients et $\geq 30\%$ chez 73,0 % (54/74) des patients. Des réductions de volume ont été maintenues à la semaine 24, 41,9 % (31/74) des patients avaient des réductions $\geq 50\%$ et 78,4 % (58/74) des patients avaient des réductions $\geq 30\%$ des volumes des SEGA.

Dans la population de l'étude traitée par évérolimus (n=111), incluant les patients venus du bras placebo, la réponse tumorale apparue dès 12 semaines de traitement par évérolimus s'est maintenue aux évaluations ultérieures. La proportion de patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 50 % a été obtenue était de 45,9 % (45/98) et 62,1 % (41/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus. De même, la proportion des patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 30 % a été obtenue était de 71,4 % (70/98) et de 77,3 % (51/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus.

L'analyse du premier critère secondaire principal, la modification de la fréquence des crises convulsives, n'a pas permis de tirer de conclusion ; ainsi, malgré le fait que des résultats positifs ont été observés pour les deux critères secondaires suivants (temps avant progression des SEGA et taux de réponse des lésions cutanées), ces résultats n'ont pas pu être formellement déclarés comme étant statistiquement significatifs.

Le temps médian avant progression des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée n'a été atteint dans aucun des bras de traitement. Des progressions ont été observées uniquement dans le bras placebo (15,4 %, $p = 0,0002$). Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 100,0 % dans le bras Votubia et de 85,7 % dans le bras placebo. Le suivi à long terme des patients randomisés dans le bras évérolimus et des patients randomisés dans le bras placebo passés ensuite dans le bras évérolimus a montré que les réponses étaient durables.

Lors de l'analyse principale, Votubia a montré des améliorations cliniquement pertinentes de la réponse des lésions cutanées ($p = 0,0004$), avec des taux de réponse de 41,7 % (IC à 95 % : 30,2, 53,9) dans le bras Votubia et de 10,5 % (IC à 95 % : 2,9, 24,8) dans le bras placebo. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse des lésions cutanées a augmenté jusqu'à 58,1 % (IC à 95 % : 48,1 - 67,7).

Etude de phase II chez des patients atteints de SEGA

Une étude de phase II prospective en ouvert, simple bras (étude CRAD001C2485), a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Votubia chez les patients atteints d'un SEGA. Une confirmation radiologique de la progression de l'astrocytome était obligatoire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était la variation du volume tumoral pendant la phase de traitement principale de 6 mois, évaluée par une analyse radiologique centralisée indépendante. Après la phase de traitement principale, les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension, au cours de laquelle le volume de l'astrocytome a été évalué tous les 6 mois.

Au total, 28 patients ont reçu le traitement par Votubia ; l'âge médian était de 11 ans (intervalle 3 à 34 ans), 61 % étaient de sexe masculin et 86 % caucasiens. Treize patients (46 %) présentaient un SEGA secondaire plus petit, dont 12 dans le ventricule controlatéral.

Le volume du SEGA primaire était réduit au 6^{ème} mois de traitement par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$ [voir Tableau 7]). Aucun patient n'a développé de nouvelles lésions, une aggravation de l'hydrocéphale ou une augmentation de la pression intracrânienne et aucun n'a nécessité une résection chirurgicale ou un autre traitement du SEGA.

Tableau 7 Modification du volume du SEGA primaire dans le temps

Volume du SEGA (cm3)	Analyse centralisée indépendante						
	Début de l'étude n=28	Mois 6 n=27	Mois 12 n=26	Mois 24 n=24	Mois 36 n=23	Mois 48 n=24	Mois 60 n=23
Volume de la tumeur primaire							
Moyenne (écart type)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Médiane	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Intervalle	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Réduction par rapport à la valeur initiale							
Moyenne (écart type)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Médiane		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Intervalle		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
Réduction en pourcentage par rapport à la valeur initiale, n (%)							
≥ 50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥ 30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
> 0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Pas de modification		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Augmentation		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustesse et la concordance de l'analyse principale ont été corroborées par :

- la variation du volume du SEGA primaire selon l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$), 75,0 % et 39,3 % des patients présentant respectivement des réductions ≥ 30 % et ≥ 50 %.
- la variation du volume tumoral total selon l'analyse centralisée indépendante ($p < 0,001$) ou l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$).

Un patient répondait aux critères prédéfinis de succès du traitement (réduction > 75 % du volume tumoral) et le traitement à l'étude a été temporairement arrêté ; cependant, une nouvelle croissance du SEGA a été observée lors de l'évaluation suivante à 4,5 mois et le traitement a été réinstauré.

Le suivi à long terme jusqu'à une durée médiane de 67,8 mois (intervalle : 4,7 à 83,2 mois) a montré une efficacité prolongée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votubia dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'angiomyolipome (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 après 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 sains, l'exposition systémique à Votubia 10 mg comprimés (mesurée par l'ASC) est diminuée de 22 % et le pic sanguin 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 %.

Chez les volontaires sains traités par une dose unique de 9 mg (3 x 3 mg) de Votubia comprimés dispersibles en suspension, un repas riche en graisses diminue l'ASC de 11,7 % et le pic sanguin de la C_{max} de 59,8 %. Un repas pauvre en graisse diminue l'ASC de 29,5 % et la C_{max} de 50,2 %.

Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase post-absorption 24 heures après l'administration de l'une ou l'autre des formes pharmaceutiques.

Biodisponibilité relative/bioéquivalence

Dans une étude de biodisponibilité relative, l'ASC_{0-inf} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de comprimés intacts et la C_{max} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg en suspension a représenté 72 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

Dans une étude de bioéquivalence, l'ASC_{0-inf} du comprimé dispersible à 5 mg administré sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts et la C_{max} du comprimé dispersible à 5 mg en suspension a représenté 64 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

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 Votubia 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 Vd était de 191 l dans le compartiment central apparent et de 517 l dans le compartiment périphérique apparent.

Les études non-cliniques chez le rat indiquent :

- Une assimilation rapide de l'évérolimus dans le cerveau suivi d'un lent flux sortant
- Les métabolites radioactifs de l'évérolimus [3H] ne passent pas de manière significative la barrière hémato-encéphalique
- Une pénétration dose-dépendante de la barrière par l'évérolimus, ce qui est cohérent avec l'hypothèse de saturation des pompes à efflux sortant présentes dans les cellules capillaires endothéliales de la barrière
- La co-administration de l'inhibiteur Pgp, la cyclosporine, renforce l'exposition à l'évérolimus dans le cortex cérébral, ce qui est cohérent avec l'inhibition du Pgp au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Il n'existe pas de donnée clinique sur la distribution de l'évérolimus dans le cerveau humain. Les données non-cliniques chez le rat ont démontré une distribution dans le cerveau suite à l'administration par les voies intraveineuse et orale.

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

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre

Après l'administration d'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, l'ASC_{0-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 deux 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 Votubia ont été évaluées dans deux études avec administration de Votubia comprimés en dose unique par voie orale chez 8 et 34 sujets adultes 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.

Population pédiatrique

Chez les patients atteints de SEGA, la C_{\min} de l'évérolimus a été approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de dose allant de 1,35 mg/m² à 14,4 mg/m².

Chez les patients atteints de SEGA, la moyenne géométrique des valeurs moyennes de la C_{\min} normalisées à la dose en mg/m² chez les patients âgés < 10 ans et les patients âgés de 10 à 18 ans a été plus faible de respectivement 54 % et 40 % à celle observée chez les adultes (> 18 ans), suggérant que la clairance de l'évérolimus a été plus élevée chez les patients plus jeunes. Des données limitées chez les patients âgés de moins de 3 ans (n=13) indiquent que la clairance normalisée rapportée à la surface corporelle (SC) est environ 2 fois plus élevée chez les patients avec une faible SC (SC de 0,556 m²) que chez les adultes. Par conséquent, il est supposé que l'état d'équilibre pourrait être atteint plus tôt chez les patients de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2 pour les recommandations de dose).

La pharmacocinétique d'évérolimus n'a pas été étudiée chez les patients de moins d'1 an. Cependant, il est rapporté que l'activité du CYP3A4, qui est réduite à la naissance, augmente pendant la première année de vie, ce qui peut affecter la clairance dans cette population de patients.

Une analyse pharmacocinétique de population incluant 111 patients âgés de 1,0 à 27,4 ans (dont 18 patients âgés de 1 an à moins de 3 ans ayant une SC de 0,42 à 0,74 m²) a montré que la clairance normalisée rapportée à la SC était en général plus élevée chez les patients plus jeunes. Les simulations à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population ont montré qu'une dose initiale de 7 mg/m² était nécessaire pour atteindre une C_{\min} dans l'intervalle de 5 à 15 ng/ml chez les patients de moins de 3 ans. Une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est donc recommandée chez les patients âgés de 1 an à moins de 3 ans (voir rubrique 4.2).

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

Au cours d'une étude de fertilité chez le rat mâle, la morphologie testiculaire a été affectée à des doses de 0,5 mg/kg et plus et la motilité et le nombre de spermatozoïdes et le taux plasmatique de testostérone ont été diminués à la dose de 5 mg/kg, correspondant aux niveaux d'exposition thérapeutique, 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 $\geq 0,1$ 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 embryotoxité 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'embryotoxité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives.

Dans les études de toxicologie chez le jeune rat, la toxicité systémique a inclu une diminution du gain pondéral, de la consommation alimentaire et un retard de l'atteinte de certains repères développementaux, avec une récupération totale ou partielle après l'arrêt du traitement. A l'exception possible d'une anomalie du cristallin spécifique au rat (à laquelle les jeunes animaux ont semblé être plus prédisposés), il semble qu'il n'y a pas de différence significative de la sensibilité des animaux jeunes aux effets indésirables de l'évérolimus par rapport aux animaux adultes. Une étude de toxicologie chez le jeune singe n'a pas mis en évidence de toxicité pertinente.

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 4,3 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (E321)
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté
Hypromellose
Crospovidone 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

Plaquette thermoformée en aluminium/polyamide/aluminium/PVC contenant 10 comprimés.

Boîte de 10, 30 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'importance de l'absorption de l'évérolimus par exposition topique n'est pas connue. Les manipulateurs doivent donc éviter tout contact avec la suspension. Les mains doivent être lavées soigneusement avant et après la préparation de la suspension.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/006-008

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

Date de première autorisation : 02 septembre 2011

Date de dernier renouvellement : 28 juillet 2015

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/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 2 mg comprimés dispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible contient 2 mg d'évérolimus.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé dispersible contient 1,96 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible.

Comprimé rond plat de couleur blanche à légèrement jaunâtre à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « D2 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Votubia est indiqué chez les patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique.

Posologie

Un suivi soigneux de la concentration plasmatique peut être nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique optimal. Les doses qui seront tolérées et efficaces varient entre les patients. Un traitement antiépileptique concomitant peut modifier le métabolisme de l'évérolimus et contribuer à cette variabilité (voir rubrique 4.5).

La posologie est établie individuellement sur la base de la surface corporelle (SC) en utilisant la formule de Dubois, où le poids (P) est exprimé en kilogrammes et la taille (T) est exprimée en centimètres :

$$SC = (P^{0,425} \times T^{0,725}) \times 0,007184$$

La dose initiale recommandée de Votubia est de 4,5 mg/m². Conformément aux données de la simulation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est recommandée chez les patients de 1 an à moins de 3 ans. Différents dosages de Votubia comprimés dispersibles peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.

La concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée au moins 1 semaine après l'instauration du traitement pour les patients âgés de moins de 3 ans et environ 2 semaines après l'instauration du traitement pour les patients de 3 ans et plus. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale.

Les recommandations posologiques pour les enfants ayant un SEGA sont les mêmes que pour la population adulte ayant un SEGA, à l'exception des patients âgés de 1 an à moins de 3 ans, et ceux présentant une insuffisance hépatique (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

Le volume de l'astrocytome doit être évalué environ 3 mois après l'instauration du traitement par Votubia, en prenant en compte pour les adaptations posologiques ultérieures les variations du volume tumoral, la concentration résiduelle correspondante et la tolérance.

Une fois qu'une dose stable a été obtenue, la concentration résiduelle doit être surveillée tous les 3 à 6 mois chez les patients dont la surface corporelle évolue ou tous les 6 à 12 mois chez les patients avec une surface corporelle stable, pendant toute la durée du traitement.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose normale prescrite lors de la prochaine prise.

Ajustements de dose en raison d'effets indésirables

La prise en charge des effets indésirables suspectés sévères et/ou intolérables peut nécessiter une réduction de la dose et/ou l'interruption temporaire du traitement par Votubia. Une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire pour les effets indésirables de Grade 1. Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose recommandée est environ 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Pour des réductions de dose en dessous du plus petit dosage disponible, une prise un jour sur deux doit être envisagée.

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

Tableau 1 Recommandations pour l'adaptation de la posologie de Votubia

Effet indésirable	Sévérité¹	Adaptation de la posologie de Votubia
Pneumopathie non-infectieuse	Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un Grade \leq 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
	Grade 3	Interrompre Votubia jusqu'à la résolution des symptômes à un Grade \leq 1. Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.

Stomatite	Grade 2	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 Votubia à la même dose. En cas de récurrence de la toxicité à un Grade 2, interrompre Votubia jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
Evénements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.

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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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)		

Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validée est **obligatoire**. Les concentrations résiduelles doivent être déterminées environ 2 semaines après la première dose, après toute modification de dose ou de forme pharmaceutique, après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 4.5) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2). La même technique de dosage et le même laboratoire doivent si possible être utilisés pour le suivi thérapeutique tout au long du traitement. Pour les patients âgés de moins de 3 ans, les concentrations résiduelles doivent être évaluées au moins 1 semaine après l'instauration du traitement ou après tout changement de dose ou de forme pharmaceutique (voir rubrique 5.2).

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

Patients < 18 ans :

Votubia n'est pas recommandé chez les patients < 18 ans ayant un SEGA et une insuffisance hépatique.

Patients ≥ 18 ans :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : 75 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la surface corporelle (SC) (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : 25 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la SC (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : non recommandé

Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total doivent être évaluées environ 2 semaines après tout changement de la fonction hépatique (Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de Votubia chez les enfants âgés de moins d'1 an présentant un SEGA associé à une STB n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Les recommandations posologiques pour les enfants sont les mêmes que pour la population adulte, à l'exception des patients présentant une insuffisance hépatique (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

Les résultats des études cliniques n'ont pas démontré d'impact de Votubia sur la croissance ni sur le développement pubertaire.

Mode d'administration

Votubia 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 dispersibles de Votubia doivent être pris sous forme de suspension uniquement et ils ne doivent être ni avalés entiers, ni mâchés ni écrasés. La suspension peut être préparée soit dans une seringue pour administration orale soit dans un petit verre. Il faut veiller à ce que la dose entière soit bien ingérée.

La suspension doit être administrée immédiatement après préparation. Si elle n'est pas administrée dans les 60 minutes qui suivent sa préparation, la suspension doit être jetée. Seule l'eau doit être utilisée comme véhicule.

Pour plus de détails concernant la manipulation, voir rubrique 6.6.

Changement de forme pharmaceutique

Votubia est disponible sous deux formes pharmaceutiques : des comprimés et des comprimés dispersibles. Les comprimés de Votubia et les comprimés dispersibles de Votubia ne doivent **pas** être utilisés de façon interchangeable. Les deux formes pharmaceutiques ne doivent pas être associées pour obtenir la dose souhaitée. Il faut utiliser soit l'une des formes pharmaceutiques soit l'autre.

Lors du changement de forme pharmaceutique, la dose doit être ajustée au dosage de la nouvelle forme pharmaceutique le plus proche en milligrammes et la concentration résiduelle d'évérolimus doit être évaluée environ 2 semaines plus tard pour les patients de 3 ans et plus et au moins 1 semaine plus tard pour les patients de moins de 3 ans (voir « Suivi thérapeutique » ci-dessus).

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 évérolimus. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été décrites très fréquemment chez les patients recevant l'évérolimus pour un cancer du rein avancé (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 Votubia peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée, l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à l'amélioration des symptômes.

L'administration de corticoïdes peut être indiquée. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure.

Chez les patients présentant des symptômes sévères de pneumopathie non infectieuse, le traitement par Votubia doit être arrêté et l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à la résolution des symptômes cliniques. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure en fonction des circonstances cliniques individuelles.

Chez les patients qui nécessitent l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie non infectieuse, une prophylaxie de la pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) et les infections virales notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des patients traités par l'évérolimus. 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 Votubia. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et la guérison complète doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement par Votubia. Au cours d'un traitement par Votubia, 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 de Votubia doit être envisagé.

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

Des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 manifestant par des symptômes comprenant de façon non exhaustive, anaphylaxie, dyspnée, bouffées vasomotrices, 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 observées 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).

Ulcérations buccales

Des aphtes, une stomatite et une mucite buccale ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, des traitements topiques sont recommandés, mais les bains de bouche à base d'alcool ou d'eau oxygénée doivent être évités car ils peuvent exacerber l'affection. Les agents antifongiques ne doivent pas être utilisés, sauf si une infection fongique a été diagnostiquée (voir rubrique 4.5).

Hémorragie

Des cas graves d'hémorragie ont été rapportés chez des patients traités par évérolimus en oncologie dont certains ayant entraîné la mort. Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

La prudence est recommandée chez des patients prenant Votubia, tout particulièrement lors d'une utilisation concomitante avec des substances actives connues pour modifier les fonctions plaquettaires ou qui peuvent augmenter le risque d'hémorragie ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections hémorragiques. Les professionnels de santé et les patients doivent prêter attention aux signes et symptômes de saignement tout au long du traitement, et particulièrement en cas de facteurs de risques hémorragiques associés.

Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale (incluant une insuffisance rénale aigüe) dont certains avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La fonction rénale des patients 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 créatinémie, généralement légères, et des protéinuries ont été rapportées chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatinémie avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

Glycémie

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Votubia 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 Votubia.

Lipémie

Des cas de dislipidémie (incluant des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés chez des patients traités par Votubia. Il est également recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant le début du traitement par Votubia 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 chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La numération formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

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, des ajustements de dose de Votubia peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.5).

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs **puissants** du CYP3A4 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. Par conséquent, le traitement concomitant par Votubia avec des inhibiteurs **puissants** n'est pas recommandé.

La prudence est requise lorsque Votubia 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 Votubia est administré en association à des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale (par exemple : pimozide, terfénadine, 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'utilisation de Votubia n'est pas recommandée chez les patients :

- **≥ 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique sévère concomitante (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- **< 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique concomitante (classes A, B et C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Vaccinations

L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Votubia (voir rubrique 4.5). Pour les enfants qui n'ont pas besoin d'un traitement immédiat, il est conseillé d'effectuer le programme complet de vaccination infantile avant le début du traitement conformément aux recommandations thérapeutiques locales.

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 Votubia. La prudence est donc requise lors de l'utilisation de Votubia dans la phase péri-opératoire.

Lactose

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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 ASC/C_{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants de CYP3A4/PgP		
Kétoconazole	ASC ↑15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante de Votubia avec des inhibiteurs puissants est déconseillée
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	ASC ↑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.
Imatinib	ASC ↑ 3,7-fois C _{max} ↑ 2,2-fois	
Vérapamil	ASC ↑3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, réduire la dose quotidienne d'environ 50 %. Une autre réduction de la dose peut s'avérer nécessaire pour gérer les effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les concentrations résiduelles d'évérolimus doivent être déterminées environ 2 semaines après l'instauration du traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP. Si le traitement par 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Ciclosporine orale	ASC ↑2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	
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)	L'association doit être évitée.

Inducteurs puissants et modérés de CYP3A4		
Rifampicine	AUC ↓63 % (intervalle 0-80 %) C _{max} ↓58 % (intervalle 10-70 %)	Eviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	En cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, une augmentation de la dose de Votubia peut être nécessaire pour obtenir la même exposition que chez les patients ne recevant pas d'inducteurs puissants. La posologie doit être adaptée pour atteindre une concentration résiduelle de 5 à 15 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 contrôlant la concentration résiduelle et en évaluant la tolérance avant d'augmenter la dose. Si le traitement par un 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Antiepileptiques (e.g. 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.	

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

Au vu des résultats des études *in vitro* et 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).

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 Votubia peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Votubia. Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, anti-rubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins antiamarille, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : méthode de contrôle des naissances hormonale ne contenant pas d'œstrogène administré 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 (rat) 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 n'utilisant pas de méthode de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, les études animales 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.

Fertilité

La possibilité que l'évérolimus provoque une stérilité chez les patients hommes et femmes est inconnue, néanmoins on a observé une aménorrhée secondaire et un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculo-stimulantes (FSH) chez les patientes femmes (voir également la rubrique 5.3 pour les observations précliniques sur les systèmes de reproduction mâle et femelle). D'après les observations précliniques, le traitement par l'évérolimus pourrait 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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients devront être informés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines s'ils présentent une fatigue au cours d'un traitement par Votubia.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Deux études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, et une étude de phase II ont permis d'établir le profil de tolérance de Votubia.

- **EXIST-2 (CRAD001M2302)** : il s'agissait d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=79) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints soit de STB plus angiomyolipome rénal (n=113) soit de lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique plus angiomyolipome rénal (n=5). La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 48,1 semaines (intervalle 2 à 115) chez les patients ayant reçu Votubia et de 45,0 semaines (intervalle 9 à 115) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucune différence n'a été observée entre les deux bras en ce qui concerne la proportion de patients ayant arrêté l'étude en raison d'EI (2,5 % sous évérolimus *versus* 2,6 % sous placebo). L'exposition cumulée à Votubia (112 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 172,9 semaines (intervalle 2 à 249) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,1 % (n=8/112).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301)** : il s'agissait d'une étude phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=78) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints de STB ayant un SEGA, tous âges confondus. La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 52,2 semaines (intervalle 24 à 89) chez les patients ayant reçu Votubia et de 46,6 semaines (intervalle 14 à 88) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI pendant la phase de traitement en aveugle. L'exposition cumulée à Votubia (111 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 204,9 semaines (intervalle 8,1 à 253,7) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,2 % (n=8/111).
- **CRAD001C2485** : il s'agissait d'une étude de phase II, prospective, en ouverte, à un bras d'administration d'évérolimus chez des patients atteints de SEGA (n=28). La durée médiane d'exposition a été de 67,8 mois (intervalle 4,7 à 83,2). Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$ et suspectés par l'investigateur d'être liés au traitement) issus des données regroupées de tolérance sont (par ordre décroissant) : la stomatite, l'aménorrhée, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'hypercholestérolémie, la rhinopharyngite, les menstruations irrégulières, l'acné, la sinusite, l'otite moyenne et la pneumonie.

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (incidence $\geq 1\%$) ont été la stomatite, l'aménorrhée, la pneumonie, la neutropénie, la fièvre, la gastroentérite virale et la cellulite. Les grades suivent la classification CTCAE Version 3.0.

Résumé tabulé des effets indésirables

Le Tableau 3 présente l'incidence des effets indésirables sur la base des données regroupées des patients recevant l'évérolimus dans ces trois études dans la STB (y compris l'étude en double aveugle et l'étude d'extension en ouverts, si applicable). Les effets indésirables sont présentés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans les études de la STB

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, otite moyenne, pneumonie ^a
Fréquent	Infection urinaire, pharyngite, cellulite, pharyngite à streptocoque, gastroentérite virale, gingivite, zona
Peu fréquent	Bronchite virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie, anémie, leucopénie, lymphopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypercholestérolémie
Fréquent	Hyperlipidémie, diminution de l'appétit, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Irritabilité, agressivité
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, dysgueusie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle, lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, épistaxis
Peu fréquent	Pneumopathie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite ^b
Fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, douleur de la cavité buccale, flatulence, constipation, gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné
Fréquent	Rash ^c , dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, prurit, alopecie
Peu fréquent	Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Aménorrhée ^d , menstruation irrégulière ^d
Fréquent	Hémorragie vaginale, ménorragie, kyste ovarien, menstruation retardée ^d
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, fièvre
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux sanguin d'hormone lutéinisante, perte de poids
Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin d'hormone folliculostimulante
^a	Inclut pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC)
^b	Inclut (très fréquent) stomatite, ulcération buccale, stomatite aphteuse et (peu fréquent) douleur gingivale, glossite, ulcération des lèvres.
^c	Inclut (fréquent) rash, rash érythémateux, érythème et (peu fréquent) rash maculaire, rash maculopapulaire, rash généralisé.
^d	Fréquence fondée sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans issu des données regroupées.

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment des cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est une réaction attendue pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les notifications spontanées en phase de commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales), de protéinurie et d'augmentation de la créatininémie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, l'évérolimus a été associé à des événements hémorragiques. A de rares occasions, une issue fatale a été observée en oncologie (voir rubrique 4.4). Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Les autres effets indésirables pertinents observés dans les études cliniques en oncologie et les notifications spontanées en phase de commercialisation ont été une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde, une altération de la cicatrisation des plaies et une hyperglycémie.

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

Population pédiatrique

Dans l'étude pivot de phase II, 22 des 28 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans et dans l'étude pivot de phase III, 101 des 117 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans. Dans les deux études, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents ont généralement été les mêmes que ceux observés chez les adultes, à l'exception des infections qui ont été rapportées plus fréquemment, notamment chez les enfants de moins de 3 ans.

Personnes âgées

Lors de la mutualisation des données de tolérance en oncologie, 35 % des patients traités par l'évérolimus avaient plus de 65 ans. Le nombre de patients suivis en oncologie souffrant d'un effet indésirable menant à l'arrêt de l'évérolimus était supérieur chez les patients de plus de 65 ans (19 % vs 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt étaient les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), la fatigue, les dyspnées et les stomatites.

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 chez l'adulte.

Il est essentiel de déterminer les concentrations sanguines d'évérolimus en cas de surdosage suspecté. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré dans tous les cas de surdosage. L'évérolimus n'est pas considéré comme dialysable à un quelconque degré (moins de 10 % ont été éliminés en 6 heures d'hémodialyse).

Population pédiatrique :

Un nombre limité de patients pédiatriques a été traité par des doses supérieures à 10 mg/m²/jour. Aucun signe de toxicité aiguë n'a été rapporté chez ces patients.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasique, autres agents anti-néoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE10

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. L'évérolimus peut réduire les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Chez les patients présentant une STB, le traitement par l'évérolimus augmente les taux de VEGF-A et diminue les taux de VEGF-D. 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*.

Les gènes suppresseurs de tumeurs *tuberin-sclerosis complexes* 1 et 2 (TSC1, TSC2) sont deux régulateurs majeurs de la signalisation mTORC1. La perte de TSC1 ou de TSC2 entraîne un taux élevé de rheb-GTP, une GTPase de la superfamille Ras, qui interagit avec le complexe mTORC1 pour l'activer. L'activation de mTORC1 induit une cascade de signalisation des kinases en aval, incluant l'activation des kinases S6. Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, les mutations d'inactivation sur le gène TSC1 ou TSC2 entraînent la formation d'hamartomes dans tout le corps. Les mutations de TSC1 représentent 20 à 25 % de toutes les mutations identifiées, les autres mutations concernant TSC2.

Sur un modèle neuronal murin de STB où l'expression de TSC1 est supprimée dans la majorité des neurones pendant le développement cortical, l'évérolimus a amélioré la survie médiane de 33 jours à plus de 100 jours et le comportement, le phénotype et le gain pondéral ont été également significativement améliorés. Il a été observé une pénétration cérébrale, avec une accumulation au cours du temps en cas d'administrations répétées et une réduction effective des taux de phospho-S6, un marqueur en aval du complexe mTORC1. Les anomalies des neurofilaments, la myélinisation et l'hypertrophie cellulaire ont toutes été améliorées par le traitement, bien que les signes dysplasiques neuronaux aient persisté, et il n'a été observé que des modifications modestes de la densité et de la longueur des épines dendritiques. De façon remarquable, les souris traitées par l'évérolimus pendant 23 jours seulement (jours 7 à 30 de la période postnatale) ont présenté une amélioration persistante du phénotype, avec une médiane de survie de 78 jours. En résumé, l'évérolimus est un traitement hautement efficace dans ce modèle neuronal de STB, le bénéfice étant apparemment imputable aux effets sur la signalisation mTORC1 et Akt et par conséquent, sur la taille des cellules et la myélinisation. Bien que la prudence s'impose, les résultats semblent indiquer que l'évérolimus peut apporter un bénéfice dans le traitement des pathologies cérébrales liées à la STB, incluant les convulsions infantiles.

Efficacité et sécurité clinique

Etude de phase III chez des patients atteints de SEGA

EXIST-1 (étude CRAD001M2301), étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de Votubia *versus* placebo, a été menée chez des patients atteints de SEGA, tous âges confondus. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir soit Votubia soit le placebo correspondant. La présence d'au moins une lésion SEGA $\geq 1,0$ cm dans son diamètre le plus long à l'IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude. De plus, une confirmation radiologique de la progression des SEGA, la présence d'une nouvelle lésion SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long ou l'apparition ou l'aggravation d'une hydrocéphalie étaient obligatoires pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (MAEIE) lors de la randomisation (oui/non).

Les principaux critères secondaires, par ordre hiérarchique d'évaluation, ont inclus la modification absolue de la fréquence totale des événements convulsifs à l'EEG sur 24 heures entre l'inclusion et la semaine 24, le temps avant progression des SEGA et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 117 patients ont été randomisés, 78 pour recevoir Votubia et 39 le placebo. Les deux bras de traitement étaient globalement bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales ainsi que les traitements antérieurs anti-SEGA. Dans la population totale, 57,3 % des patients étaient de sexe masculin et 93,2 % étaient caucasiens. L'âge médian de la population totale était de 9,5 ans (intervalle d'âge dans le bras Votubia : 1,0 à 23,9 ans ; intervalle d'âge dans le bras placebo : 0,8 à 26,6 ans), 69,2 % des patients étaient âgés de 3 à < 18 ans et 17,1 % étaient âgés < 3 ans lors de l'inclusion dans l'étude.

Parmi les patients inclus dans l'étude, 79,5 % présentaient des SEGA bilatéraux, 42,7 % avaient au moins 2 SEGA cibles, 25,6 % un retard de croissance, 9,4 % des signes d'atteinte parenchymateuse profonde, 6,8 % présentaient des signes radiologiques d'hydrocéphalie et 6,8 % avaient bénéficié précédemment d'une résection chirurgicale de SEGA ; 94,0 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 37,6 % des lésions cibles d'angiomyolipomes rénaux (au moins 1 angiomyolipome ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long).

La durée médiane du traitement de l'étude en aveugle a été de 9,6 mois (intervalle : 5,5 à 18,1 mois) pour les patients recevant Votubia et de 8,3 mois (intervalle : 3,2 à 18,3 mois) pour les patients recevant le placebo.

Les résultats ont montré que Votubia était supérieur au placebo sur le critère principal de meilleure réponse globale des SEGA ($p < 0,0001$). Les taux de réponse ont été de 34,6 % (IC à 95 % : 24,2, 46,2) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo (Tableau 4). De plus, les 8 patients du bras Votubia avec des signes radiologiques d'hydrocéphalie lors de l'inclusion dans l'étude ont présenté une diminution du volume des ventricules.

Après qu'on ait montré que le traitement par évérolimus était supérieur au traitement par placebo, les patients traités initialement avec le placebo ont eu la possibilité de passer dans le bras évérolimus en cas de progression des SEGA. Tous les patients qui avaient reçu au moins une dose d'évérolimus ont été suivis jusqu'à l'arrêt du traitement ou l'achèvement de l'étude. Lors de l'analyse finale, la durée médiane d'exposition de l'ensemble de ces patients a été de 204,9 semaines (intervalle : 8,1 à 253,7). Lors de l'analyse finale, le taux de meilleure réponse globale des SEGA a augmenté jusqu'à 57,7 % (IC à 95 % : 47,9, 67,0).

Aucune intervention chirurgicale pour les SEGA n'a été nécessaire au cours de l'étude.

Tableau 4 EXIST1 – Réponse des SEGA

	Analyse principale ³			Analyse finale ⁴
	Votubia n=78	Placebo n=39	Valeur de <i>p</i>	Votubia n=111
Taux de réponse des SEGA ^{1,2} – (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
IC à 95 %	(24,2- 46,2)	(0,0-9,0)		47,9 - 67,0
Meilleure réponse globale des SEGA – (%)				
Réponse	34,6	0		57,7
Stabilisation de la maladie	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Non évaluable	2,6	0		2,7

¹ Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante

² Les réponses des SEGA ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction ≥ 50 % de la somme des volumes des SEGA par rapport à la somme initiale ainsi qu'une absence d'aggravation irréfutable de lésions SEGA non cibles et une absence d'un nouveau SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long plus pas d'apparition ou d'aggravation d'une hydrocéphalie.

³ Analyse principale pour la période en double aveugle

⁴ L'analyse finale inclut les patients du bras placebo qui sont passés dans l'autre bras ; durée médiane de l'exposition à l'évérolimus de 204,9 semaines.

Les effets observés du traitement étaient cohérents dans tous les sous-groupes évalués (utilisation de AEIE *versus* non-utilisation de AEIE, sexe et âge) lors de l'analyse principale.

Durant la phase en double-aveugle, la diminution du volume des SEGA a été nette au cours des 12 premières semaines de traitement par *Votubia* : réduction du volume ≥ 50 % chez 29,7 % (22/74) des patients et ≥ 30 % chez 73,0 % (54/74) des patients. Des réductions de volume ont été maintenues à la semaine 24, 41,9 % (31/74) des patients avaient des réductions ≥ 50 % et 78,4 % (58/74) des patients avaient des réductions ≥ 30 % des volumes des SEGA.

Dans la population de l'étude traitée par évérolimus (n=111), incluant les patients venus du bras placebo, la réponse tumorale apparue dès 12 semaines de traitement par évérolimus s'est maintenue aux évaluations ultérieures. La proportion de patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 50 % a été obtenue était de 45,9 % (45/98) et 62,1 % (41/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus. De même, la proportion des patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 30 % a été obtenue était de 71,4 % (70/98) et de 77,3 % (51/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus.

L'analyse du premier critère secondaire principal, la modification de la fréquence des crises convulsives, n'a pas permis de tirer de conclusion ; ainsi, malgré le fait que des résultats positifs ont été observés pour les deux critères secondaires suivants (temps avant progression des SEGA et taux de réponse des lésions cutanées), ces résultats n'ont pas pu être formellement déclarés comme étant statistiquement significatifs.

Le temps médian avant progression des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée n'a été atteint dans aucun des bras de traitement. Des progressions ont été observées uniquement dans le bras placebo (15,4 %, $p = 0,0002$). Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 100,0 % dans le bras *Votubia* et de 85,7 % dans le bras placebo. Le suivi à long terme des patients randomisés dans le bras évérolimus et des patients randomisés dans le bras placebo passés ensuite dans le bras évérolimus a montré que les réponses étaient durables.

Lors de l'analyse principale, Votubia a montré des améliorations cliniquement pertinentes de la réponse des lésions cutanées ($p = 0,0004$), avec des taux de réponse de 41,7 % (IC à 95 % : 30,2, 53,9) dans le bras Votubia et de 10,5 % (IC à 95 % : 2,9, 24,8) dans le bras placebo. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse des lésions cutanées a augmenté jusqu'à 58,1 % (IC à 95 % : 48,1 - 67,7).

Etude de phase II chez des patients atteints de SEGA

Une étude de phase II prospective en ouvert, simple bras (étude CRAD001C2485), a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Votubia chez les patients atteints d'un SEGA. Une confirmation radiologique de la progression de l'astrocytome était obligatoire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était la variation du volume tumoral pendant la phase de traitement principale de 6 mois, évaluée par une analyse radiologique centralisée indépendante. Après la phase de traitement principale, les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension, au cours de laquelle le volume de l'astrocytome a été évalué tous les 6 mois.

Au total, 28 patients ont reçu le traitement par Votubia ; l'âge médian était de 11 ans (intervalle 3 à 34 ans), 61 % étaient de sexe masculin et 86 % caucasiens. Treize patients (46 %) présentaient un SEGA secondaire plus petit, dont 12 dans le ventricule controlatéral.

Le volume du SEGA primaire était réduit au 6^{ème} mois de traitement par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$ [voir Tableau 5]). Aucun patient n'a développé de nouvelles lésions, une aggravation de l'hydrocéphale ou une augmentation de la pression intracrânienne et aucun n'a nécessité une résection chirurgicale ou un autre traitement du SEGA.

Tableau 5 Modification du volume du SEGA primaire dans le temps

Volume du SEGA (cm3)	Analyse centralisée indépendante						
	Début de l'étude n=28	Mois 6 n=27	Mois 12 n=26	Mois 24 n=24	Mois 36 n=23	Mois 48 n=24	Mois 60 n=23
Volume de la tumeur primaire							
Moyenne (écart type)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Médiane	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Intervalle	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Réduction par rapport à la valeur initiale							
Moyenne (écart type)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Médiane		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Intervalle		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
Réduction en pourcentage par rapport à la valeur initiale, n (%)							
≥ 50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥ 30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
> 0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Pas de modification		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Augmentation		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustesse et la concordance de l'analyse principale ont été corroborées par :

- la variation du volume du SEGA primaire selon l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$), 75,0 % et 39,3 % des patients présentant respectivement des réductions ≥ 30 % et ≥ 50 %.
- la variation du volume tumoral total selon l'analyse centralisée indépendante ($p < 0,001$) ou l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$).

Un patient répondait aux critères prédéfinis de succès du traitement (réduction > 75 % du volume tumoral) et le traitement à l'étude a été temporairement arrêté ; cependant, une nouvelle croissance du SEGA a été observée lors de l'évaluation suivante à 4,5 mois et le traitement a été réinstauré.

Le suivi à long terme jusqu'à une durée médiane de 67,8 mois (intervalle : 4,7 à 83,2 mois) a montré une efficacité prolongée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votubia dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'angiomyolipome (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 après 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 sains, l'exposition systémique à Votubia 10 mg comprimés (mesurée par l'ASC) est diminuée de 22 % et le pic sanguin 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 %.

Chez les volontaires sains traités par une dose unique de 9 mg (3 x 3 mg) de Votubia comprimés dispersibles en suspension, un repas riche en graisses diminue l'ASC de 11,7 % et le pic sanguin de la C_{\max} de 59,8 %. Un repas pauvre en graisse diminue l'ASC de 29,5 % et la C_{\max} de 50,2 %.

Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase post-absorption 24 heures après l'administration de l'une ou l'autre des formes pharmaceutiques.

Biodisponibilité relative/bioéquivalence

Dans une étude de biodisponibilité relative, l'ASC_{0-inf} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de comprimés intacts et la C_{\max} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg en suspension a représenté 72 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

Dans une étude de bioéquivalence, l'ASC_{0-inf} du comprimé dispersible à 5 mg administré sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts et la C_{\max} du comprimé dispersible à 5 mg en suspension a représenté 64 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

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 Votubia 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 Vd était de 191 l dans le compartiment central apparent et de 517 l dans le compartiment périphérique apparent.

Les études non-cliniques chez le rat indiquent :

- Une assimilation rapide de l'évérolimus dans le cerveau suivi d'un lent flux sortant
- Les métabolites radioactifs de l'évérolimus [3H] ne passent pas de manière significative la barrière hémato-encéphalique
- Une pénétration dose-dépendante de la barrière par l'évérolimus, ce qui est cohérent avec l'hypothèse de saturation des pompes à efflux sortant présentes dans les cellules capillaires endothéliales de la barrière
- La co-administration de l'inhibiteur Pgp, la cyclosporine, renforce l'exposition à l'évérolimus dans le cortex cérébral, ce qui est cohérent avec l'inhibition du Pgp au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Il n'existe pas de donnée clinique sur la distribution de l'évérolimus dans le cerveau humain. Les données non-cliniques chez le rat ont démontré une distribution dans le cerveau suite à l'administration par les voies intraveineuse et orale.

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 spécifiques d'excrétion 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 cyclosporine, 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 deux 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 Votubia ont été évaluées dans deux études avec administration de Votubia comprimés en dose unique par voie orale chez 8 et 34 sujets adultes 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.

Population pédiatrique

Chez les patients atteints de SEGA, la C_{min} de l'évérolimus a été approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de dose allant de 1,35 mg/m² à 14,4 mg/m².

Chez les patients atteints de SEGA, la moyenne géométrique des valeurs moyennes de la C_{min} normalisées à la dose en mg/m² chez les patients âgés < 10 ans et les patients âgés de 10 à 18 ans a été plus faible de respectivement 54 % et 40 % à celle observée chez les adultes (> 18 ans), suggérant que la clairance de l'évérolimus a été plus élevée chez les patients plus jeunes. Des données limitées chez les patients âgés de moins de 3 ans (n=13) indiquent que la clairance normalisée rapportée à la surface corporelle (SC) est environ 2 fois plus élevée chez les patients avec une faible SC (SC de 0,556 m²) que chez les adultes. Par conséquent, il est supposé que l'état d'équilibre pourrait être atteint plus tôt chez les patients de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2 pour les recommandations de dose).

La pharmacocinétique d'évérolimus n'a pas été étudiée chez les patients de moins d'1 an. Cependant, il est rapporté que l'activité du CYP3A4, qui est réduite à la naissance, augmente pendant la première année de vie, ce qui peut affecter la clairance dans cette population de patients.

Une analyse pharmacocinétique de population incluant 111 patients âgés de 1,0 à 27,4 ans (dont 18 patients âgés de 1 an à moins de 3 ans ayant une SC de 0,42 à 0,74 m²) a montré que la clairance normalisée rapportée à la SC était en général plus élevée chez les patients plus jeunes. Les simulations à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population ont montré qu'une dose initiale de 7 mg/m² était nécessaire pour atteindre une C_{min} dans l'intervalle de 5 à 15 ng/ml chez les patients de moins de 3 ans. Une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est donc recommandée chez les patients âgés de 1 an à moins de 3 ans (voir rubrique 4.2).

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, la clairance orale (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 non clinique 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, correspondant aux niveaux d'exposition thérapeutique, 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 $\geq 0,1$ 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.

Dans les études de toxicologie chez le jeune rat, la toxicité systémique a inclu une diminution du gain pondéral, de la consommation alimentaire et un retard de l'atteinte de certains repères développementaux, avec une récupération totale ou partielle après l'arrêt du traitement. A l'exception possible d'une anomalie du cristallin spécifique au rat (à laquelle les jeunes animaux ont semblé être plus prédisposés), il semble qu'il n'y a pas de différence significative de la sensibilité des animaux

jeunes aux effets indésirables de l'évérolimus par rapport aux animaux adultes. Une étude de toxicologie chez le jeune singe n'a pas mis en évidence de toxicité pertinente.

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 4,3 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (E321)
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté
Hypromellose
Crospovidone type A
Mannitol
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°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

Plaquette thermoformée en aluminium/polyamide/aluminium/PVC contenant 10 comprimés dispersibles.

Boîte de 10, 30 ou 100 comprimés dispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions d'utilisation et manipulation

Administration avec une seringue pour administration orale

La dose prescrite de comprimés dispersibles de Votubia doit être mise dans une seringue pour administration orale de 10 ml graduée tous les 1 ml. Au total, le contenu de la seringue ne doit pas dépasser 10 mg de Votubia comprimé dispersible. Si des doses plus importantes sont nécessaires, une seringue supplémentaire doit être préparée. Les comprimés dispersibles ne doivent pas être cassés ou écrasés. Environ 5 ml d'eau et 4 ml d'air doivent être introduits dans la seringue. La seringue remplie doit être mise dans un récipient (embout vers le haut) pendant 3 minutes, jusqu'à ce que les comprimés dispersibles de Votubia soient en suspension. La seringue doit être délicatement retournée

5 fois immédiatement avant l'administration. Après administration de la suspension préparée, environ 5 ml d'eau et 4 ml d'air doivent être introduits dans la même seringue et le contenu doit être agité pour mettre en suspension les particules restantes. Le contenu entier de la seringue doit être administré.

Administration avec un petit verre

La dose prescrite de comprimés dispersibles de Votubia doit être mise dans un petit verre (taille maximale : 100 ml) contenant environ 25 ml d'eau. Au total, le contenu du verre ne doit pas dépasser 10 mg de Votubia comprimé dispersible. Si des doses plus importantes sont nécessaires, un verre supplémentaire doit être préparé. Les comprimés dispersibles ne doivent pas être cassés ou écrasés. Il faut attendre 3 minutes pour la mise en suspension. Le contenu doit être délicatement agité avec une cuillère immédiatement avant de boire. Après administration de la suspension préparée, 25 ml d'eau doivent être ajoutés et mélangés avec la même cuillère pour remettre en suspension les particules restantes. Le contenu entier du verre doit être administré.

Des instructions d'utilisation complètes et illustrées sont fournies à la fin de la notice, « Instructions d'utilisation ».

Information importante pour les aidants

L'importance de l'absorption de l'évérolimus par exposition topique n'est pas connue. Les manipulateurs doivent donc éviter tout contact avec la suspension. Les mains doivent être lavées soigneusement avant et après la préparation de la suspension.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/009-011

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

Date de première autorisation : 02 septembre 2011
Date de dernier renouvellement : 28 juillet 2015

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/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 3 mg comprimés dispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible contient 3 mg d'évérolimus.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé dispersible contient 2,94 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible.

Comprimé rond plat de couleur blanche à légèrement jaunâtre à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « D3 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Votubia est indiqué chez les patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique.

Posologie

Un suivi soigneux de la concentration plasmatique peut être nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique optimal. Les doses qui seront tolérées et efficaces varient entre les patients. Un traitement antiépileptique concomitant peut modifier le métabolisme de l'évérolimus et contribuer à cette variabilité (voir rubrique 4.5).

La posologie est établie individuellement sur la base de la surface corporelle (SC) en utilisant la formule de Dubois, où le poids (P) est exprimé en kilogrammes et la taille (T) est exprimée en centimètres :

$$SC = (P^{0,425} \times T^{0,725}) \times 0,007184$$

La dose initiale recommandée de Votubia est de 4,5 mg/m². Conformément aux données de la simulation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est recommandée chez les patients de 1 an à moins de 3 ans. Différents dosages de Votubia comprimés dispersibles peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.

La concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée au moins 1 semaine après l'instauration du traitement pour les patients âgés de moins de 3 ans et environ 2 semaines après l'instauration du traitement pour les patients de 3 ans et plus. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale.

Les recommandations posologiques pour les enfants ayant un SEGA sont les mêmes que pour la population adulte ayant un SEGA, à l'exception des patients âgés de 1 an à moins de 3 ans, et ceux présentant une insuffisance hépatique (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

Le volume de l'astrocytome doit être évalué environ 3 mois après l'instauration du traitement par Votubia, en prenant en compte pour les adaptations posologiques ultérieures les variations du volume tumoral, la concentration résiduelle correspondante et la tolérance.

Une fois qu'une dose stable a été obtenue, la concentration résiduelle doit être surveillée tous les 3 à 6 mois chez les patients dont la surface corporelle évolue ou tous les 6 à 12 mois chez les patients avec une surface corporelle stable, pendant toute la durée du traitement.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose normale prescrite lors de la prochaine prise.

Ajustements de dose en raison d'effets indésirables

La prise en charge des effets indésirables suspectés sévères et/ou intolérables peut nécessiter une réduction de la dose et/ou l'interruption temporaire du traitement par Votubia. Une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire pour les effets indésirables de Grade 1. Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose recommandée est environ 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Pour des réductions de dose en dessous du plus petit dosage disponible, une prise un jour sur deux doit être envisagée.

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

Tableau 1 Recommandations pour l'adaptation de la posologie de Votubia

Effet indésirable	Sévérité¹	Adaptation de la posologie de Votubia
Pneumopathie non-infectieuse	Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un Grade \leq 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
	Grade 3	Interrompre Votubia jusqu'à la résolution des symptômes à un Grade \leq 1. Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.

Stomatite	Grade 2	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 Votubia à la même dose. En cas de récurrence de la toxicité à un Grade 2, interrompre Votubia jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
Evénements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.

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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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)		

Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validée est **obligatoire**. Les concentrations résiduelles doivent être déterminées environ 2 semaines après la première dose, après toute modification de dose ou de forme pharmaceutique, après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 4.5) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2). Pour les patients âgés de moins de 3 ans, les concentrations résiduelles doivent être évaluées au moins 1 semaine après l'instauration du traitement ou après tout changement de dose ou de forme pharmaceutique (voir rubrique 5.2). La même technique de dosage et le même laboratoire doivent si possible être utilisés pour le suivi thérapeutique tout au long du traitement.

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

Patients < 18 ans :

Votubia n'est pas recommandé chez les patients < 18 ans ayant un SEGA et une insuffisance hépatique.

Patients ≥ 18 ans :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : 75 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la surface corporelle (SC) (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : 25 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la SC (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : non recommandé

Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total doivent être évaluées environ 2 semaines après tout changement de la fonction hépatique (Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de Votubia chez les enfants âgés de moins d'1 an présentant un SEGA associé à une STB n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Les recommandations posologiques pour les enfants sont les mêmes que pour la population adulte, à l'exception des patients présentant une insuffisance hépatique (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

Les résultats des études cliniques n'ont pas démontré d'impact de Votubia sur la croissance ni sur le développement pubertaire.

Mode d'administration

Votubia 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 dispersibles de Votubia doivent être pris sous forme de suspension uniquement et ils ne doivent être ni avalés entiers, ni mâchés ni écrasés. La suspension peut être préparée soit dans une seringue pour administration orale soit dans un petit verre. Il faut veiller à ce que la dose entière soit bien ingérée.

La suspension doit être administrée immédiatement après préparation. Si elle n'est pas administrée dans les 60 minutes qui suivent sa préparation, la suspension doit être jetée. Seule l'eau doit être utilisée comme véhicule.

Pour plus de détails concernant la manipulation, voir rubrique 6.6.

Changement de forme pharmaceutique

Votubia est disponible sous deux formes pharmaceutiques : des comprimés et des comprimés dispersibles. Les comprimés de Votubia et les comprimés dispersibles de Votubia ne doivent **pas** être utilisés de façon interchangeable. Les deux formes pharmaceutiques ne doivent pas être associées pour obtenir la dose souhaitée. Il faut utiliser soit l'une des formes pharmaceutiques soit l'autre.

Lors du changement de forme pharmaceutique, la dose doit être ajustée au dosage de la nouvelle forme pharmaceutique le plus proche en milligrammes et la concentration résiduelle d'évérolimus doit être évaluée environ 2 semaines plus tard pour les patients de 3 ans et plus et au moins 1 semaine plus tard pour les patients de moins de 3 ans (voir « Suivi thérapeutique » ci-dessus).

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 évérolimus. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été décrites très fréquemment chez les patients recevant l'évérolimus pour un cancer du rein avancé (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 Votubia peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée, l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à l'amélioration des symptômes.

L'administration de corticoïdes peut être indiquée. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure.

Chez les patients présentant des symptômes sévères de pneumopathie non infectieuse, le traitement par Votubia doit être arrêté et l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à la résolution des symptômes cliniques. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure en fonction des circonstances cliniques individuelles.

Chez les patients qui nécessitent l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie non infectieuse, une prophylaxie de la pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) et les infections virales notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des patients traités par l'évérolimus. 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 Votubia. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et la guérison complète doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement par Votubia. Au cours d'un traitement par Votubia, 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 de Votubia doit être envisagé.

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

Des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 manifestant par des symptômes comprenant de façon non exhaustive, anaphylaxie, dyspnée, bouffées vasomotrices, 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 observées 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).

Ulcérations buccales

Des aphtes, une stomatite et une mucite buccale ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, des traitements topiques sont recommandés, mais les bains de bouche à base d'alcool ou d'eau oxygénée doivent être évités car ils peuvent exacerber l'affection. Les agents antifongiques ne doivent pas être utilisés, sauf si une infection fongique a été diagnostiquée (voir rubrique 4.5).

Hémorragie

Des cas graves d'hémorragie ont été rapportés chez des patients traités par évérolimus en oncologie dont certains ayant entraîné la mort. Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

La prudence est recommandée chez des patients prenant Votubia, tout particulièrement lors d'une utilisation concomitante avec des substances actives connues pour modifier les fonctions plaquettaires ou qui peuvent augmenter le risque d'hémorragie ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections hémorragiques. Les professionnels de santé et les patients doivent prêter attention aux signes et symptômes de saignement tout au long du traitement, et particulièrement en cas de facteurs de risques hémorragiques associés.

Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale (incluant une insuffisance rénale aigüe) dont certains avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La fonction rénale des patients 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 créatinémie, généralement légères, et des protéinuries ont été rapportées chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatinémie avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

Glycémie

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Votubia 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 Votubia.

Lipémie

Des cas de dislipidémie (incluant des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés chez des patients traités par Votubia. Il est également recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant le début du traitement par Votubia 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 chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La numération formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

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, des ajustements de dose de Votubia peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.5).

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs **puissants** du CYP3A4 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. Par conséquent, le traitement concomitant par Votubia avec des inhibiteurs **puissants** n'est pas recommandé.

La prudence est requise lorsque Votubia 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 Votubia est administré en association à des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale (par exemple : pimozone, terfénaire, 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'utilisation de Votubia n'est pas recommandée chez les patients :

- **≥ 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique sévère concomitante (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- **< 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique concomitante (classes A, B et C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Vaccinations

L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Votubia (voir rubrique 4.5). Pour les enfants qui n'ont pas besoin d'un traitement immédiat, il est conseillé d'effectuer le programme complet de vaccination infantile avant le début du traitement conformément aux recommandations thérapeutiques locales.

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 Votubia. La prudence est donc requise lors de l'utilisation de Votubia dans la phase péri-opératoire.

Lactose

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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 ASC/C _{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants de CYP3A4/PgP		
Kétoconazole	ASC ↑15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante de Votubia avec des inhibiteurs puissants est déconseillée
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	ASC ↑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.
Imatinib	ASC ↑ 3,7-fois C _{max} ↑ 2,2-fois	
Vérapamil	ASC ↑3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, réduire la dose quotidienne d'environ 50 %. Une autre réduction de la dose peut s'avérer nécessaire pour gérer les effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les concentrations résiduelles d'évérolimus doivent être déterminées environ 2 semaines après l'instauration du traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP. Si le traitement par 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Ciclosporine orale	ASC ↑2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	
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)	L'association doit être évitée.

Inducteurs puissants et modérés de CYP3A4		
Rifampicine	AUC ↓63 % (intervalle 0-80 %) C _{max} ↓58 % (intervalle 10-70 %)	Eviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	En cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, une augmentation de la dose de Votubia peut être nécessaire pour obtenir la même exposition que chez les patients ne recevant pas d'inducteurs puissants. La posologie doit être adaptée pour atteindre une concentration résiduelle de 5 à 15 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 contrôlant la concentration résiduelle et en évaluant la tolérance avant d'augmenter la dose. Si le traitement par un 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Antiepileptiques (e.g. 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.	

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

Au vu des résultats des études *in vitro* et 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).

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 Votubia peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Votubia. Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, anti-rubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins anti-amarile, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : méthode de contrôle des naissances hormonale ne contenant pas d'œstrogène administré 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 (rat) 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 n'utilisant pas de méthode de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, les études animales 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.

Fertilité

La possibilité que l'évérolimus provoque une stérilité chez les patients hommes et femmes est inconnue, néanmoins on a observé une aménorrhée secondaire et un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculo-stimulantes (FSH) chez les patientes femmes (voir également la rubrique 5.3 pour les observations précliniques sur les systèmes de reproduction mâle et femelle). D'après les observations précliniques, le traitement par l'évérolimus pourrait 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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients devront être informés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines s'ils présentent une fatigue au cours d'un traitement par Votubia.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Deux études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, et une étude de phase II ont permis d'établir le profil de tolérance de Votubia.

- **EXIST-2 (CRAD001M2302)** : il s'agissait d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=79) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints soit de STB plus angiomyolipome rénal (n=113) soit de lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique plus angiomyolipome rénal (n=5). La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 48,1 semaines (intervalle 2 à 115) chez les patients ayant reçu Votubia et de 45,0 semaines (intervalle 9 à 115) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucune différence n'a été observée entre les deux bras en ce qui concerne la proportion de patients ayant arrêté l'étude en raison d'EI (2,5 % sous évérolimus *versus* 2,6 % sous placebo). L'exposition cumulée à Votubia (112 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 172,9 semaines (intervalle 2 à 249) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,1 % (n=8/112).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301)** : il s'agissait d'une étude phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=78) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints de STB ayant un SEGA, tous âges confondus. La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 52,2 semaines (intervalle 24 à 89) chez les patients ayant reçu Votubia et de 46,6 semaines (intervalle 14 à 88) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI pendant la phase de traitement en aveugle. L'exposition cumulée à Votubia (111 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 204,9 semaines (intervalle 8,1 à 253,7) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,2 % (n=8/111).
- **CRAD001C2485** : il s'agissait d'une étude de phase II, prospective, en ouverte, à un bras d'administration d'évérolimus chez des patients atteints de SEGA (n=28). La durée médiane d'exposition a été de 67,8 mois (intervalle 4,7 à 83,2). Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$ et suspectés par l'investigateur d'être liés au traitement) issus des données regroupées de tolérance sont (par ordre décroissant) : la stomatite, l'aménorrhée, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'hypercholestérolémie, la rhinopharyngite, les menstruations irrégulières, l'acné, la sinusite, l'otite moyenne et la pneumonie.

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (incidence $\geq 1\%$) ont été la stomatite, l'aménorrhée, la pneumonie, la neutropénie, la fièvre, la gastroentérite virale et la cellulite. Les grades suivent la classification CTCAE Version 3.0.

Résumé tabulé des effets indésirables

Le Tableau 3 présente l'incidence des effets indésirables sur la base des données regroupées des patients recevant l'évérolimus dans ces trois études dans la STB (y compris l'étude en double aveugle et l'étude d'extension en ouverts, si applicable). Les effets indésirables sont présentés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans les études de la STB

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, otite moyenne, pneumonie ^a
Fréquent	Infection urinaire, pharyngite, cellulite, pharyngite à streptocoque, gastroentérite virale, gingivite, zona
Peu fréquent	Bronchite virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie, anémie, leucopénie, lymphopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypercholestérolémie
Fréquent	Hyperlipidémie, diminution de l'appétit, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Irritabilité, agressivité
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, dysgueusie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle, lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, épistaxis
Peu fréquent	Pneumopathie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite ^b
Fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, douleur de la cavité buccale, flatulence, constipation, gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné
Fréquent	Rash ^c , dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, prurit, alopecie
Peu fréquent	Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Aménorrhée ^d , menstruation irrégulière ^d
Fréquent	Hémorragie vaginale, ménorragie, kyste ovarien, menstruation retardée ^d
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, fièvre
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux sanguin d'hormone lutéinisante, perte de poids
Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin d'hormone folliculostimulante
^a	Inclut pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC)
^b	Inclut (très fréquent) stomatite, ulcération buccale, stomatite aphteuse et (peu fréquent) douleur gingivale, glossite, ulcération des lèvres.
^c	Inclut (fréquent) rash, rash érythémateux, érythème et (peu fréquent) rash maculaire, rash maculopapulaire, rash généralisé.
^d	Fréquence fondée sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans issu des données regroupées.

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment des cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est une réaction attendue pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les notifications spontanées en phase de commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales), de protéinurie et d'augmentation de la créatininémie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, l'évérolimus a été associé à des événements hémorragiques. A de rares occasions, une issue fatale a été observée en oncologie (voir rubrique 4.4). Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Les autres effets indésirables pertinents observés dans les études cliniques en oncologie et les notifications spontanées en phase de commercialisation ont été une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde, une altération de la cicatrisation des plaies et une hyperglycémie.

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

Population pédiatrique

Dans l'étude pivot de phase II, 22 des 28 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans et dans l'étude pivot de phase III, 101 des 117 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans. Dans les deux études, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents ont généralement été les mêmes que ceux observés chez les adultes, à l'exception des infections qui ont été rapportées plus fréquemment, notamment chez les enfants de moins de 3 ans.

Personnes âgées

Lors de la mutualisation des données de tolérance en oncologie, 35 % des patients traités par l'évérolimus avaient plus de 65 ans. Le nombre de patients suivis en oncologie souffrant d'un effet indésirable menant à l'arrêt de l'évérolimus était supérieur chez les patients de plus de 65 ans (19 % vs 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt étaient les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), la fatigue, les dyspnées et les stomatites.

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 chez l'adulte.

Il est essentiel de déterminer les concentrations sanguines d'évérolimus en cas de surdosage suspecté. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré dans tous les cas de surdosage. L'évérolimus n'est pas considéré comme dialysable à un quelconque degré (moins de 10 % ont été éliminés en 6 heures d'hémodialyse).

Population pédiatrique :

Un nombre limité de patients pédiatriques a été traité par des doses supérieures à 10 mg/m²/jour. Aucun signe de toxicité aiguë n'a été rapporté chez ces patients.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasique, autres agents anti-néoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE10

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. L'évérolimus peut réduire les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Chez les patients présentant une STB, le traitement par l'évérolimus augmente les taux de VEGF-A et diminue les taux de VEGF-D. 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*.

Les gènes suppresseurs de tumeurs *tuberin-sclerosis complexes 1 et 2* (TSC1, TSC2) sont deux régulateurs majeurs de la signalisation mTORC1. La perte de TSC1 ou de TSC2 entraîne un taux élevé de rheb-GTP, une GTPase de la superfamille Ras, qui interagit avec le complexe mTORC1 pour l'activer. L'activation de mTORC1 induit une cascade de signalisation des kinases en aval, incluant l'activation des kinases S6. Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, les mutations d'inactivation sur le gène TSC1 ou TSC2 entraînent la formation d'hamartomes dans tout le corps. Les mutations de TSC1 représentent 20 à 25 % de toutes les mutations identifiées, les autres mutations concernant TSC2.

Sur un modèle neuronal murin de STB où l'expression de TSC1 est supprimée dans la majorité des neurones pendant le développement cortical, l'évérolimus a amélioré la survie médiane de 33 jours à plus de 100 jours et le comportement, le phénotype et le gain pondéral ont été également significativement améliorés. Il a été observé une pénétration cérébrale, avec une accumulation au cours du temps en cas d'administrations répétées et une réduction effective des taux de phospho-S6, un marqueur en aval du complexe mTORC1. Les anomalies des neurofilaments, la myélinisation et l'hypertrophie cellulaire ont toutes été améliorées par le traitement, bien que les signes dysplasiques neuronaux aient persisté, et il n'a été observé que des modifications modestes de la densité et de la longueur des épines dendritiques. De façon remarquable, les souris traitées par l'évérolimus pendant 23 jours seulement (jours 7 à 30 de la période postnatale) ont présenté une amélioration persistante du phénotype, avec une médiane de survie de 78 jours. En résumé, l'évérolimus est un traitement hautement efficace dans ce modèle neuronal de STB, le bénéfice étant apparemment imputable aux effets sur la signalisation mTORC1 et Akt et par conséquent, sur la taille des cellules et la myélinisation. Bien que la prudence s'impose, les résultats semblent indiquer que l'évérolimus peut apporter un bénéfice dans le traitement des pathologies cérébrales liées à la STB, incluant les convulsions infantiles.

Efficacité et sécurité clinique

Etude de phase III chez des patients atteints de SEGA

EXIST-1 (étude CRAD001M2301), étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de Votubia *versus* placebo, a été menée chez des patients atteints de SEGA, tous âges confondus. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir soit Votubia soit le placebo correspondant. La présence d'au moins une lésion SEGA $\geq 1,0$ cm dans son diamètre le plus long à l'IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude. De plus, une confirmation radiologique de la progression des SEGA, la présence d'une nouvelle lésion SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long ou l'apparition ou l'aggravation d'une hydrocéphalie étaient obligatoires pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (MAEIE) lors de la randomisation (oui/non).

Les principaux critères secondaires, par ordre hiérarchique d'évaluation, ont inclus la modification absolue de la fréquence totale des événements convulsifs à l'EEG sur 24 heures entre l'inclusion et la semaine 24, le temps avant progression des SEGA et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 117 patients ont été randomisés, 78 pour recevoir Votubia et 39 le placebo. Les deux bras de traitement étaient globalement bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales ainsi que les traitements antérieurs anti-SEGA. Dans la population totale, 57,3 % des patients étaient de sexe masculin et 93,2 % étaient caucasiens. L'âge médian de la population totale était de 9,5 ans (intervalle d'âge dans le bras Votubia : 1,0 à 23,9 ans ; intervalle d'âge dans le bras placebo : 0,8 à 26,6 ans), 69,2 % des patients étaient âgés de 3 à < 18 ans et 17,1 % étaient âgés < 3 ans lors de l'inclusion dans l'étude.

Parmi les patients inclus dans l'étude, 79,5 % présentaient des SEGA bilatéraux, 42,7 % avaient au moins 2 SEGA cibles, 25,6 % un retard de croissance, 9,4 % des signes d'atteinte parenchymateuse profonde, 6,8 % présentaient des signes radiologiques d'hydrocéphalie et 6,8 % avaient bénéficié précédemment d'une résection chirurgicale de SEGA ; 94,0 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 37,6 % des lésions cibles d'angiomyolipomes rénaux (au moins 1 angiomyolipome ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long).

La durée médiane du traitement de l'étude en aveugle a été de 9,6 mois (intervalle : 5,5 à 18,1 mois) pour les patients recevant Votubia et de 8,3 mois (intervalle : 3,2 à 18,3 mois) pour les patients recevant le placebo.

Les résultats ont montré que Votubia était supérieur au placebo sur le critère principal de meilleure réponse globale des SEGA ($p < 0,0001$). Les taux de réponse ont été de 34,6 % (IC à 95 % : 24,2, 46,2) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo (Tableau 4). De plus, les 8 patients du bras Votubia avec des signes radiologiques d'hydrocéphalie lors de l'inclusion dans l'étude ont présenté une diminution du volume des ventricules.

Après qu'on ait montré que le traitement par évérolimus était supérieur au traitement par placebo, les patients traités initialement avec le placebo ont eu la possibilité de passer dans le bras évérolimus en cas de progression des SEGA. Tous les patients qui avaient reçu au moins une dose d'évérolimus ont été suivis jusqu'à l'arrêt du traitement ou l'achèvement de l'étude. Lors de l'analyse finale, la durée médiane d'exposition de l'ensemble de ces patients a été de 204,9 semaines (intervalle : 8,1 à 253,7). Lors de l'analyse finale, le taux de meilleure réponse globale des SEGA a augmenté jusqu'à 57,7 % (IC à 95 % : 47,9, 67,0).

Aucune intervention chirurgicale pour les SEGA n'a été nécessaire au cours de l'étude.

Tableau 4 EXIST1 – Réponse des SEGA

	Analyse principale ³			Analyse finale ⁴
	Votubia n=78	Placebo n=39	Valeur de p	Votubia n=111
Taux de réponse des SEGA ^{1,2} – (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
IC à 95 %	(24,2- 46,2)	(0,0-9,0)		47,9 - 67,0
Meilleure réponse globale des SEGA – (%)				
Réponse	34,6	0		57,7
Stabilisation de la maladie	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Non évaluable	2,6	0		2,7

¹ Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante

² Les réponses des SEGA ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction ≥ 50 % de la somme des volumes des SEGA par rapport à la somme initiale ainsi qu'une absence d'aggravation irréfutable de lésions SEGA non cibles et une absence d'un nouveau SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long plus pas d'apparition ou d'aggravation d'une hydrocéphalie.

³ Analyse principale pour la période en double aveugle

⁴ L'analyse finale inclut les patients du bras placebo qui sont passés dans l'autre bras ; durée médiane de l'exposition à l'évérolimus de 204,9 semaines.

Les effets observés du traitement étaient cohérents dans tous les sous-groupes évalués (utilisation de AEIE *versus* non-utilisation de AEIE, sexe et âge) lors de l'analyse principale.

Durant la phase en double-aveugle, la diminution du volume des SEGA a été nette au cours des 12 premières semaines de traitement par *Votubia* : réduction du volume ≥ 50 % chez 29,7 % (22/74) des patients et ≥ 30 % chez 73,0 % (54/74) des patients. Des réductions de volume ont été maintenues à la semaine 24, 41,9 % (31/74) des patients avaient des réductions ≥ 50 % et 78,4 % (58/74) des patients avaient des réductions ≥ 30 % des volumes des SEGA.

Dans la population de l'étude traitée par évérolimus (n=111), incluant les patients venus du bras placebo, la réponse tumorale apparue dès 12 semaines de traitement par évérolimus s'est maintenue aux évaluations ultérieures. La proportion de patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 50 % a été obtenue était de 45,9 % (45/98) et 62,1 % (41/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus. De même, la proportion des patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 30 % a été obtenue était de 71,4 % (70/98) et de 77,3 % (51/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus.

L'analyse du premier critère secondaire principal, la modification de la fréquence des crises convulsives, n'a pas permis de tirer de conclusion ; ainsi, malgré le fait que des résultats positifs ont été observés pour les deux critères secondaires suivants (temps avant progression des SEGA et taux de réponse des lésions cutanées), ces résultats n'ont pas pu être formellement déclarés comme étant statistiquement significatifs.

Le temps médian avant progression des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée n'a été atteint dans aucun des bras de traitement. Des progressions ont été observées uniquement dans le bras placebo (15,4 %, $p = 0,0002$). Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 100,0 % dans le bras *Votubia* et de 85,7 % dans le bras placebo. Le suivi à long terme des patients randomisés dans le bras évérolimus et des patients randomisés dans le bras placebo passés ensuite dans le bras évérolimus a montré que les réponses étaient durables.

Lors de l'analyse principale, Votubia a montré des améliorations cliniquement pertinentes de la réponse des lésions cutanées ($p = 0,0004$), avec des taux de réponse de 41,7 % (IC à 95 % : 30,2, 53,9) dans le bras Votubia et de 10,5 % (IC à 95 % : 2,9, 24,8) dans le bras placebo. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse des lésions cutanées a augmenté jusqu'à 58,1 % (IC à 95 % : 48,1 - 67,7).

Etude de phase II chez des patients atteints de SEGA

Une étude de phase II prospective en ouvert, simple bras (étude CRAD001C2485), a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Votubia chez les patients atteints d'un SEGA. Une confirmation radiologique de la progression de l'astrocytome était obligatoire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était la variation du volume tumoral pendant la phase de traitement principale de 6 mois, évaluée par une analyse radiologique centralisée indépendante. Après la phase de traitement principale, les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension, au cours de laquelle le volume de l'astrocytome a été évalué tous les 6 mois.

Au total, 28 patients ont reçu le traitement par Votubia ; l'âge médian était de 11 ans (intervalle 3 à 34 ans), 61 % étaient de sexe masculin et 86 % caucasiens. Treize patients (46 %) présentaient un SEGA secondaire plus petit, dont 12 dans le ventricule controlatéral.

Le volume du SEGA primaire était réduit au 6^{ème} mois de traitement par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$ [voir Tableau 5]). Aucun patient n'a développé de nouvelles lésions, une aggravation de l'hydrocéphale ou une augmentation de la pression intracrânienne et aucun n'a nécessité une résection chirurgicale ou un autre traitement du SEGA.

Tableau 5 Modification du volume du SEGA primaire dans le temps

Volume du SEGA (cm3)	Analyse centralisée indépendante						
	Début de l'étude n=28	Mois 6 n=27	Mois 12 n=26	Mois 24 n=24	Mois 36 n=23	Mois 48 n=24	Mois 60 n=23
Volume de la tumeur primaire							
Moyenne (écart type)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Médiane	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Intervalle	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Réduction par rapport à la valeur initiale							
Moyenne (écart type)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Médiane		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Intervalle		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
Réduction en pourcentage par rapport à la valeur initiale, n (%)							
≥ 50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥ 30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
> 0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Pas de modification		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Augmentation		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustesse et la concordance de l'analyse principale ont été corroborées par :

- la variation du volume du SEGA primaire selon l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$), 75,0 % et 39,3 % des patients présentant respectivement des réductions ≥ 30 % et ≥ 50 %.
- la variation du volume tumoral total selon l'analyse centralisée indépendante ($p < 0,001$) ou l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$).

Un patient répondait aux critères prédéfinis de succès du traitement (réduction > 75 % du volume tumoral) et le traitement à l'étude a été temporairement arrêté ; cependant, une nouvelle croissance du SEGA a été observée lors de l'évaluation suivante à 4,5 mois et le traitement a été réinstauré.

Le suivi à long terme jusqu'à une durée médiane de 67,8 mois (intervalle : 4,7 à 83,2 mois) a montré une efficacité prolongée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votubia dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'angiomyolipome (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 après 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 sains, l'exposition systémique à Votubia 10 mg comprimés (mesurée par l'ASC) est diminuée de 22 % et le pic sanguin 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 %.

Chez les volontaires sains traités par une dose unique de 9 mg (3 x 3 mg) de Votubia comprimés dispersibles en suspension, un repas riche en graisses diminue l'ASC de 11,7 % et le pic sanguin de la C_{\max} de 59,8 %. Un repas pauvre en graisse diminue l'ASC de 29,5 % et la C_{\max} de 50,2 %.

Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase post-absorption 24 heures après l'administration de l'une ou l'autre des formes pharmaceutiques.

Biodisponibilité relative/bioéquivalence

Dans une étude de biodisponibilité relative, l'ASC_{0-inf} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de comprimés intacts et la C_{\max} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg en suspension a représenté 72 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

Dans une étude de bioéquivalence, l'ASC_{0-inf} du comprimé dispersible à 5 mg administré sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts et la C_{\max} du comprimé dispersible à 5 mg en suspension a représenté 64 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

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 Votubia 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 Vd était de 191 l dans le compartiment central apparent et de 517 l dans le compartiment périphérique apparent.

Les études non-cliniques chez le rat indiquent :

- Une assimilation rapide de l'évérolimus dans le cerveau suivi d'un lent flux sortant
- Les métabolites radioactifs de l'évérolimus [3H] ne passent pas de manière significative la barrière hémato-encéphalique
- Une pénétration dose-dépendante de la barrière par l'évérolimus, ce qui est cohérent avec l'hypothèse de saturation des pompes à efflux sortant présentes dans les cellules capillaires endothéliales de la barrière
- La co-administration de l'inhibiteur Pgp, la cyclosporine, renforce l'exposition à l'évérolimus dans le cortex cérébral, ce qui est cohérent avec l'inhibition du Pgp au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Il n'existe pas de donnée clinique sur la distribution de l'évérolimus dans le cerveau humain. Les données non-cliniques chez le rat ont démontré une distribution dans le cerveau suite à l'administration par les voies intraveineuse et orale.

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 spécifiques d'excrétion chez les patients cancéreux, mais des données sont disponibles chez les patients transplantés. Après administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarqué en association avec la cyclosporine, 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 deux 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 Votubia ont été évaluées dans deux études avec administration de Votubia comprimés en dose unique par voie orale chez 8 et 34 sujets adultes 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.

Population pédiatrique

Chez les patients atteints de SEGA, la C_{min} de l'évérolimus a été approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de dose allant de 1,35 mg/m² à 14,4 mg/m².

Chez les patients atteints de SEGA, la moyenne géométrique des valeurs moyennes de la C_{min} normalisées à la dose en mg/m² chez les patients âgés < 10 ans et les patients âgés de 10 à 18 ans a été plus faible de respectivement 54 % et 40 % à celle observée chez les adultes (> 18 ans), suggérant que la clairance de l'évérolimus a été plus élevée chez les patients plus jeunes. Des données limitées chez les patients âgés de moins de 3 ans (n=13) indiquent que la clairance normalisée rapportée à la surface corporelle (SC) est environ 2 fois plus élevée chez les patients avec une faible SC (SC de 0,556 m²) que chez les adultes. Par conséquent, il est supposé que l'état d'équilibre pourrait être atteint plus tôt chez les patients de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2 pour les recommandations de dose).

La pharmacocinétique d'évérolimus n'a pas été étudiée chez les patients de moins d'1 an. Cependant, il est rapporté que l'activité du CYP3A4, qui est réduite à la naissance, augmente pendant la première année de vie, ce qui peut affecter la clairance dans cette population de patients.

Une analyse pharmacocinétique de population incluant 111 patients âgés de 1,0 à 27,4 ans (dont 18 patients âgés de 1 an à moins de 3 ans ayant une SC de 0,42 à 0,74 m²) a montré que la clairance normalisée rapportée à la SC était en général plus élevée chez les patients plus jeunes. Les simulations à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population ont montré qu'une dose initiale de 7 mg/m² était nécessaire pour atteindre une C_{min} dans l'intervalle de 5 à 15 ng/ml chez les patients de moins de 3 ans. Une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est donc recommandée chez les patients âgés de 1 an à moins de 3 ans (voir rubrique 4.2).

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, la clairance orale (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 non clinique 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, correspondant aux niveaux d'exposition thérapeutique, 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 $\geq 0,1$ 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 embryotoxité 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'embryotoxité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives.

Dans les études de toxicologie chez le jeune rat, la toxicité systémique a inclu une diminution du gain pondéral, de la consommation alimentaire et un retard de l'atteinte de certains repères développementaux, avec une récupération totale ou partielle après l'arrêt du traitement. A l'exception possible d'une anomalie du cristallin spécifique au rat (à laquelle les jeunes animaux ont semblé être plus prédisposés), il semble qu'il n'y a pas de différence significative de la sensibilité des animaux jeunes aux effets indésirables de l'évérolimus par rapport aux animaux adultes. Une étude de toxicologie chez le jeune singe n'a pas mis en évidence de toxicité pertinente.

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 4,3 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (E321)
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté
Hypromellose
Crospovidone type A
Mannitol
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°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

Plaquette thermoformée en aluminium/polyamide/aluminium/PVC contenant 10 comprimés dispersibles.

Boîte de 30 ou 100 comprimés dispersibles

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions d'utilisation et manipulation

Administration avec une seringue pour administration orale

La dose prescrite de comprimés dispersibles de Votubia doit être mise dans une seringue pour administration orale de 10 ml graduée tous les 1 ml. Au total, le contenu de la seringue ne doit pas dépasser 10 mg de Votubia comprimé dispersible. Si des doses plus importantes sont nécessaires, une seringue supplémentaire doit être préparée. Les comprimés dispersibles ne doivent pas être cassés ou écrasés. Environ 5 ml d'eau et 4 ml d'air doivent être introduits dans la seringue. La seringue remplie doit être mise dans un récipient (embout vers le haut) pendant 3 minutes, jusqu'à ce que les comprimés dispersibles de Votubia soient en suspension. La seringue doit être délicatement retournée 5 fois immédiatement avant l'administration. Après administration de la suspension préparée, environ 5 ml d'eau et 4 ml d'air doivent être introduits dans la même seringue et le contenu doit être agité pour mettre en suspension les particules restantes. Le contenu entier de la seringue doit être administré.

Administration avec un petit verre

La dose prescrite de comprimés dispersibles de Votubia doit être mise dans un petit verre (taille maximale : 100 ml) contenant environ 25 ml d'eau. Au total, le contenu du verre ne doit pas dépasser 10 mg de Votubia comprimé dispersible. Si des doses plus importantes sont nécessaires, un verre supplémentaire doit être préparé. Les comprimés dispersibles ne doivent pas être cassés ou écrasés. Il faut attendre 3 minutes pour la mise en suspension. Le contenu doit être délicatement agité avec une cuillère immédiatement avant de boire. Après administration de la suspension préparée, 25 ml d'eau doivent être ajoutés et mélangés avec la même cuillère pour remettre en suspension les particules restantes. Le contenu entier du verre doit être administré.

Des instructions d'utilisation complètes et illustrées sont fournies à la fin de la notice, « Instructions d'utilisation ».

Information importante pour les aidants

L'importance de l'absorption de l'évérolimus par exposition topique n'est pas connue. Les manipulateurs doivent donc éviter tout contact avec la suspension. Les mains doivent être lavées soigneusement avant et après la préparation de la suspension.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/012-013

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

Date de première autorisation : 02 septembre 2011

Date de dernier renouvellement : 28 juillet 2015

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/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 5 mg comprimés dispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible contient 5 mg d'évérolimus.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé dispersible contient 4,90 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible.

Comprimé rond plat de couleur blanche à légèrement jaunâtre à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « D5 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Votubia est indiqué chez les patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique.

Posologie

Un suivi soigneux de la concentration plasmatique peut être nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique optimal. Les doses qui seront tolérées et efficaces varient entre les patients. Un traitement antiépileptique concomitant peut modifier le métabolisme de l'évérolimus et contribuer à cette variabilité (voir rubrique 4.5).

La posologie est établie individuellement sur la base de la surface corporelle (SC) en utilisant la formule de Dubois, où le poids (P) est exprimé en kilogrammes et la taille (T) est exprimée en centimètres :

$$SC = (P^{0,425} \times T^{0,725}) \times 0,007184$$

La dose initiale recommandée de Votubia est de 4,5 mg/m². Conformément aux données de la simulation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est recommandée chez les patients de 1 an à moins de 3 ans. Différents dosages de Votubia comprimés dispersibles peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.

La concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée au moins 1 semaine après l'instauration du traitement pour les patients âgés de moins de 3 ans et environ 2 semaines après l'instauration du traitement pour les patients de 3 ans et plus. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale.

Les recommandations posologiques pour les enfants ayant un SEGA sont les mêmes que pour la population adulte ayant un SEGA, à l'exception des patients âgés de 1 an à moins de 3 ans, et ceux présentant une insuffisance hépatique (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

Le volume de l'astrocytome doit être évalué environ 3 mois après l'instauration du traitement par Votubia, en prenant en compte pour les adaptations posologiques ultérieures les variations du volume tumoral, la concentration résiduelle correspondante et la tolérance.

Une fois qu'une dose stable a été obtenue, la concentration résiduelle doit être surveillée tous les 3 à 6 mois chez les patients dont la surface corporelle évolue ou tous les 6 à 12 mois chez les patients avec une surface corporelle stable, pendant toute la durée du traitement.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose normale prescrite lors de la prochaine prise.

Ajustements de dose en raison d'effets indésirables

La prise en charge des effets indésirables suspectés sévères et/ou intolérables peut nécessiter une réduction de la dose et/ou l'interruption temporaire du traitement par Votubia. Une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire pour les effets indésirables de Grade 1. Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose recommandée est environ 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Pour des réductions de dose en dessous du plus petit dosage disponible, une prise un jour sur deux doit être envisagée.

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

Tableau 1 Recommandations pour l'adaptation de la posologie de Votubia

Effet indésirable	Sévérité¹	Adaptation de la posologie de Votubia
Pneumopathie non-infectieuse	Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un Grade \leq 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
	Grade 3	Interrompre Votubia jusqu'à la résolution des symptômes à un Grade \leq 1. Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.

Stomatite	Grade 2	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 Votubia à la même dose. En cas de récurrence de la toxicité à un Grade 2, interrompre Votubia jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
Événements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.

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 Votubia 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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
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 Votubia à une dose approximativement 50% plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
	Grade 4	Arrêter Votubia.
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)		

Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validée est **obligatoire**. Les concentrations résiduelles doivent être déterminées environ 2 semaines après la première dose, après toute modification de dose ou de forme pharmaceutique, après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 4.5) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2). Pour les patients âgés de moins de 3 ans, les concentrations résiduelles doivent être évaluées au moins 1 semaine après l'instauration du traitement ou après tout changement de dose ou de forme pharmaceutique (voir rubrique 5.2). La même technique de dosage et le même laboratoire doivent si possible être utilisés pour le suivi thérapeutique tout au long du traitement.

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

Patients < 18 ans :

Votubia n'est pas recommandé chez les patients < 18 ans ayant un SEGA et une insuffisance hépatique.

Patients ≥ 18 ans :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : 75 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la surface corporelle (SC) (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : 25 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la SC (arrondie au dosage le plus proche)
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : non recommandé

Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total doivent être évaluées environ 2 semaines après tout changement de la fonction hépatique (Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de Votubia chez les enfants âgés de moins d'1 an présentant un SEGA associé à une STB n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Les recommandations posologiques pour les enfants sont les mêmes que pour la population adulte, à l'exception des patients présentant une insuffisance hépatique (voir « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2).

Les résultats des études cliniques n'ont pas démontré d'impact de Votubia sur la croissance ni sur le développement pubertaire.

Mode d'administration

Votubia 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 dispersibles de Votubia doivent être pris sous forme de suspension uniquement et ils ne doivent être ni avalés entiers, ni mâchés ni écrasés. La suspension peut être préparée soit dans une seringue pour administration orale soit dans un petit verre. Il faut veiller à ce que la dose entière soit bien ingérée.

La suspension doit être administrée immédiatement après préparation. Si elle n'est pas administrée dans les 60 minutes qui suivent sa préparation, la suspension doit être jetée. Seule l'eau doit être utilisée comme véhicule.

Pour plus de détails concernant la manipulation, voir rubrique 6.6.

Changement de forme pharmaceutique

Votubia est disponible sous deux formes pharmaceutiques : des comprimés et des comprimés dispersibles. Les comprimés de Votubia et les comprimés dispersibles de Votubia ne doivent **pas** être utilisés de façon interchangeable. Les deux formes pharmaceutiques ne doivent pas être associées pour obtenir la dose souhaitée. Il faut utiliser soit l'une des formes pharmaceutiques soit l'autre.

Lors du changement de forme pharmaceutique, la dose doit être ajustée au dosage de la nouvelle forme pharmaceutique le plus proche en milligrammes et la concentration résiduelle d'évérolimus doit être évaluée environ 2 semaines plus tard pour les patients de 3 ans et plus et au moins 1 semaine plus tard pour les patients de moins de 3 ans (voir « Suivi thérapeutique » ci-dessus).

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 évérolimus. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été décrites très fréquemment chez les patients recevant l'évérolimus pour un cancer du rein avancé (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 Votubia peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée, l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à l'amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure.

Chez les patients présentant des symptômes sévères de pneumopathie non infectieuse, le traitement par Votubia doit être arrêté et l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à la résolution des symptômes cliniques. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure en fonction des circonstances cliniques individuelles.

Chez les patients qui nécessitent l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie non infectieuse, une prophylaxie de la pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) et les infections virales notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des patients traités par l'évérolimus. 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 Votubia. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et la guérison complète doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement par Votubia. Au cours d'un traitement par Votubia, 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 de Votubia doit être envisagé.

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

Des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (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 manifestant par des symptômes comprenant de façon non exhaustive, anaphylaxie, dyspnée, bouffées vasomotrices, 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 observées 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).

Ulcérations buccales

Des aphtes, une stomatite et une mucite buccale ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, des traitements topiques sont recommandés, mais les bains de bouche à base d'alcool ou d'eau oxygénée doivent être évités car ils peuvent exacerber l'affection. Les agents antifongiques ne doivent pas être utilisés, sauf si une infection fongique a été diagnostiquée (voir rubrique 4.5).

Hémorragie

Des cas graves d'hémorragie ont été rapportés chez des patients traités par évérolimus en oncologie dont certains ayant entraîné la mort. Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

La prudence est recommandée chez des patients prenant Votubia, tout particulièrement lors d'une utilisation concomitante avec des substances actives connues pour modifier les fonctions plaquettaires ou qui peuvent augmenter le risque d'hémorragie ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections hémorragiques. Les professionnels de santé et les patients doivent prêter attention aux signes et symptômes de saignement tout au long du traitement, et particulièrement en cas de facteurs de risques hémorragiques associés.

Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) dont certains avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La fonction rénale des patients 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 créatinémie, généralement légères, et des protéinuries ont été rapportées chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatinémie avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

Glycémie

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Votubia 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 Votubia.

Lipémie

Des cas de dislipidémie (incluant des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés chez des patients traités par Votubia. Il est également recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant le début du traitement par Votubia 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 chez des patients traités par Votubia (voir rubrique 4.8). La numération formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

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, des ajustements de dose de Votubia peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.5).

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs **puissants** du CYP3A4 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. Par conséquent, le traitement concomitant par Votubia avec des inhibiteurs **puissants** n'est pas recommandé.

La prudence est requise lorsque Votubia 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 Votubia 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'utilisation de Votubia n'est pas recommandée chez les patients :

- **≥ 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique sévère concomitante (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- **< 18 ans atteints d'un SEGA** et une insuffisance hépatique concomitante (classes A, B et C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Vaccinations

L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Votubia (voir rubrique 4.5). Pour les enfants qui n'ont pas besoin d'un traitement immédiat, il est conseillé d'effectuer le programme complet de vaccination infantile avant le début du traitement conformément aux recommandations thérapeutiques locales.

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 Votubia. La prudence est donc requise lors de l'utilisation de Votubia dans la phase péri-opératoire.

Lactose

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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 ASC/C _{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants de CYP3A4/PgP		
Kétoconazole	ASC ↑15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante de Votubia avec des inhibiteurs puissants est déconseillée
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	ASC ↑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.
Imatinib	ASC ↑ 3,7-fois C _{max} ↑ 2,2-fois	
Vérapamil	ASC ↑3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, réduire la dose quotidienne d'environ 50 %. Une autre réduction de la dose peut s'avérer nécessaire pour gérer les effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les concentrations résiduelles d'évérolimus doivent être déterminées environ 2 semaines après l'instauration du traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP. Si le traitement par 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Ciclosporine orale	ASC ↑2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	
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)	L'association doit être évitée.

Inducteurs puissants et modérés de CYP3A4		
Rifampicine	AUC ↓63 % (intervalle 0-80 %) C _{max} ↓58 % (intervalle 10-70 %)	Eviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	En cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, une augmentation de la dose de Votubia peut être nécessaire pour obtenir la même exposition que chez les patients ne recevant pas d'inducteurs puissants. La posologie doit être adaptée pour atteindre une concentration résiduelle de 5 à 15 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 contrôlant la concentration résiduelle et en évaluant la tolérance avant d'augmenter la dose. Si le traitement par un 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 de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée environ 2 semaines après tout changement de dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Antiepileptiques (e.g. 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.	

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

Au vu des résultats des études *in vitro* et 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).

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 Votubia peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Votubia. Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, anti-rubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins anti-amarile, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : méthode de contrôle des naissances hormonale ne contenant pas d'œstrogène administré 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 (rat) 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 n'utilisant pas de méthode de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, les études animales 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.

Fertilité

La possibilité que l'évérolimus provoque une stérilité chez les patients hommes et femmes est inconnue, néanmoins on a observé une aménorrhée secondaire et un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculo-stimulantes (FSH) chez les patientes femmes (voir également la rubrique 5.3 pour les observations précliniques sur les systèmes de reproduction mâle et femelle). D'après les observations précliniques, le traitement par l'évérolimus pourrait 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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients devront être informés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines s'ils présentent une fatigue au cours d'un traitement par Votubia.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Deux études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, et une étude de phase II ont permis d'établir le profil de tolérance de Votubia.

- **EXIST-2 (CRAD001M2302)** : il s'agissait d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=79) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints soit de STB plus angiomyolipome rénal (n=113) soit de lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique plus angiomyolipome rénal (n=5). La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 48,1 semaines (intervalle 2 à 115) chez les patients ayant reçu Votubia et de 45,0 semaines (intervalle 9 à 115) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucune différence n'a été observée entre les deux bras en ce qui concerne la proportion de patients ayant arrêté l'étude en raison d'EI (2,5 % sous évérolimus *versus* 2,6 % sous placebo). L'exposition cumulée à Votubia (112 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 172,9 semaines (intervalle 2 à 249) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,1 % (n=8/112).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301)** : il s'agissait d'une étude phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n=78) *versus* placebo (n=39) chez des patients atteints de STB ayant un SEGA, tous âges confondus. La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 52,2 semaines (intervalle 24 à 89) chez les patients ayant reçu Votubia et de 46,6 semaines (intervalle 14 à 88) chez ceux ayant reçu le placebo. Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI pendant la phase de traitement en aveugle. L'exposition cumulée à Votubia (111 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) jusqu'à une durée médiane d'exposition de 204,9 semaines (intervalle 8,1 à 253,7) a été associée à un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables de 7,2 % (n=8/111).
- **CRAD001C2485** : il s'agissait d'une étude de phase II, prospective, en ouverte, à un bras d'administration d'évérolimus chez des patients atteints de SEGA (n=28). La durée médiane d'exposition a été de 67,8 mois (intervalle 4,7 à 83,2). Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$ et suspectés par l'investigateur d'être liés au traitement) issus des données regroupées de tolérance sont (par ordre décroissant) : la stomatite, l'aménorrhée, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'hypercholestérolémie, la rhinopharyngite, les menstruations irrégulières, l'acné, la sinusite, l'otite moyenne et la pneumonie.

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (incidence $\geq 1\%$) ont été la stomatite, l'aménorrhée, la pneumonie, la neutropénie, la fièvre, la gastroentérite virale et la cellulite. Les grades suivent la classification CTCAE Version 3.0.

Résumé tabulé des effets indésirables

Le Tableau 3 présente l'incidence des effets indésirables sur la base des données regroupées des patients recevant l'évérolimus dans ces trois études dans la STB (y compris l'étude en double aveugle et l'étude d'extension en ouverts, si applicable). Les effets indésirables sont présentés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans les études de la STB

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, otite moyenne, pneumonie ^a
Fréquent	Infection urinaire, pharyngite, cellulite, pharyngite à streptocoque, gastroentérite virale, gingivite, zona
Peu fréquent	Bronchite virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie, anémie, leucopénie, lymphopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypercholestérolémie
Fréquent	Hyperlipidémie, diminution de l'appétit, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Irritabilité, agressivité
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, dysgueusie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle, lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, épistaxis
Peu fréquent	Pneumopathie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite ^b
Fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, douleur de la cavité buccale, flatulence, constipation, gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné
Fréquent	Rash ^c , dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, prurit, alopecie
Peu fréquent	Cedème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Aménorrhée ^d , menstruation irrégulière ^d
Fréquent	Hémorragie vaginale, ménorragie, kyste ovarien, menstruation retardée ^d
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, fièvre
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux sanguin d'hormone lutéinisante, perte de poids
Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin d'hormone folliculostimulante
^a	Inclut pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC)
^b	Inclut (très fréquent) stomatite, ulcération buccale, stomatite aphteuse et (peu fréquent) douleur gingivale, glossite, ulcération des lèvres.
^c	Inclut (fréquent) rash, rash érythémateux, érythème et (peu fréquent) rash maculaire, rash maculopapulaire, rash généralisé.
^d	Fréquence fondée sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans issu des données regroupées.

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment des cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est une réaction attendue pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les notifications spontanées en phase de commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales), de protéinurie et d'augmentation de la créatininémie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, l'évérolimus a été associé à des événements hémorragiques. A de rares occasions, une issue fatale a été observée en oncologie (voir rubrique 4.4). Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Les autres effets indésirables pertinents observés dans les études cliniques en oncologie et les notifications spontanées en phase de commercialisation ont été une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde, une altération de la cicatrisation des plaies et une hyperglycémie.

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

Population pédiatrique

Dans l'étude pivot de phase II, 22 des 28 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans et dans l'étude pivot de phase III, 101 des 117 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans. Dans les deux études, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents ont généralement été les mêmes que ceux observés chez les adultes, à l'exception des infections qui ont été rapportées plus fréquemment, notamment chez les enfants de moins de 3 ans.

Personnes âgées

Lors de la mutualisation des données de tolérance en oncologie, 35 % des patients traités par l'évérolimus avaient plus de 65 ans. Le nombre de patients suivis en oncologie souffrant d'un effet indésirable menant à l'arrêt de l'évérolimus était supérieur chez les patients de plus de 65 ans (19 % vs 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt étaient les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), la fatigue, les dyspnées et les stomatites.

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 chez l'adulte.

Il est essentiel de déterminer les concentrations sanguines d'évérolimus en cas de surdosage suspecté. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré dans tous les cas de surdosage. L'évérolimus n'est pas considéré comme dialysable à un quelconque degré (moins de 10 % ont été éliminés en 6 heures d'hémodialyse).

Population pédiatrique :

Un nombre limité de patients pédiatriques a été traité par des doses supérieures à 10 mg/m²/jour. Aucun signe de toxicité aiguë n'a été rapporté chez ces patients.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasique, autres agents anti-néoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE10

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. L'évérolimus peut réduire les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Chez les patients présentant une STB, le traitement par l'évérolimus augmente les taux de VEGF-A et diminue les taux de VEGF-D. 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*.

Les gènes suppresseurs de tumeurs *tuberin-sclerosis complexes 1 et 2* (TSC1, TSC2) sont deux régulateurs majeurs de la signalisation mTORC1. La perte de TSC1 ou de TSC2 entraîne un taux élevé de rheb-GTP, une GTPase de la superfamille Ras, qui interagit avec le complexe mTORC1 pour l'activer. L'activation de mTORC1 induit une cascade de signalisation des kinases en aval, incluant l'activation des kinases S6. Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, les mutations d'inactivation sur le gène TSC1 ou TSC2 entraînent la formation d'hamartomes dans tout le corps. Les mutations de TSC1 représentent 20 à 25 % de toutes les mutations identifiées, les autres mutations concernant TSC2.

Sur un modèle neuronal murin de STB où l'expression de TSC1 est supprimée dans la majorité des neurones pendant le développement cortical, l'évérolimus a amélioré la survie médiane de 33 jours à plus de 100 jours et le comportement, le phénotype et le gain pondéral ont été également significativement améliorés. Il a été observé une pénétration cérébrale, avec une accumulation au cours du temps en cas d'administrations répétées et une réduction effective des taux de phospho-S6, un marqueur en aval du complexe mTORC1. Les anomalies des neurofilaments, la myélinisation et l'hypertrophie cellulaire ont toutes été améliorées par le traitement, bien que les signes dysplasiques neuronaux aient persisté, et il n'a été observé que des modifications modestes de la densité et de la longueur des épines dendritiques. De façon remarquable, les souris traitées par l'évérolimus pendant 23 jours seulement (jours 7 à 30 de la période postnatale) ont présenté une amélioration persistante du phénotype, avec une médiane de survie de 78 jours. En résumé, l'évérolimus est un traitement hautement efficace dans ce modèle neuronal de STB, le bénéfice étant apparemment imputable aux effets sur la signalisation mTORC1 et Akt et par conséquent, sur la taille des cellules et la myélinisation. Bien que la prudence s'impose, les résultats semblent indiquer que l'évérolimus peut apporter un bénéfice dans le traitement des pathologies cérébrales liées à la STB, incluant les convulsions infantiles.

Efficacité et sécurité clinique

Etude de phase III chez des patients atteints de SEGA

EXIST-1 (étude CRAD001M2301), étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de Votubia *versus* placebo, a été menée chez des patients atteints de SEGA, tous âges confondus. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir soit Votubia soit le placebo correspondant. La présence d'au moins une lésion SEGA $\geq 1,0$ cm dans son diamètre le plus long à l'IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude. De plus, une confirmation radiologique de la progression des SEGA, la présence d'une nouvelle lésion SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long ou l'apparition ou l'aggravation d'une hydrocéphalie étaient obligatoires pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (MAEIE) lors de la randomisation (oui/non).

Les principaux critères secondaires, par ordre hiérarchique d'évaluation, ont inclus la modification absolue de la fréquence totale des événements convulsifs à l'EEG sur 24 heures entre l'inclusion et la semaine 24, le temps avant progression des SEGA et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 117 patients ont été randomisés, 78 pour recevoir Votubia et 39 le placebo. Les deux bras de traitement étaient globalement bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales ainsi que les traitements antérieurs anti-SEGA. Dans la population totale, 57,3 % des patients étaient de sexe masculin et 93,2 % étaient caucasiens. L'âge médian de la population totale était de 9,5 ans (intervalle d'âge dans le bras Votubia : 1,0 à 23,9 ans ; intervalle d'âge dans le bras placebo : 0,8 à 26,6 ans), 69,2 % des patients étaient âgés de 3 à < 18 ans et 17,1 % étaient âgés < 3 ans lors de l'inclusion dans l'étude.

Parmi les patients inclus dans l'étude, 79,5 % présentaient des SEGA bilatéraux, 42,7 % avaient au moins 2 SEGA cibles, 25,6 % un retard de croissance, 9,4 % des signes d'atteinte parenchymateuse profonde, 6,8 % présentaient des signes radiologiques d'hydrocéphalie et 6,8 % avaient bénéficié précédemment d'une résection chirurgicale de SEGA ; 94,0 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 37,6 % des lésions cibles d'angiomyolipomes rénaux (au moins 1 angiomyolipome ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long).

La durée médiane du traitement de l'étude en aveugle a été de 9,6 mois (intervalle : 5,5 à 18,1 mois) pour les patients recevant Votubia et de 8,3 mois (intervalle : 3,2 à 18,3 mois) pour les patients recevant le placebo.

Les résultats ont montré que Votubia était supérieur au placebo sur le critère principal de meilleure réponse globale des SEGA ($p < 0,0001$). Les taux de réponse ont été de 34,6 % (IC à 95 % : 24,2, 46,2) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo (Tableau 4). De plus, les 8 patients du bras Votubia avec des signes radiologiques d'hydrocéphalie lors de l'inclusion dans l'étude ont présenté une diminution du volume des ventricules.

Après qu'on ait montré que le traitement par évérolimus était supérieur au traitement par placebo, les patients traités initialement avec le placebo ont eu la possibilité de passer dans le bras évérolimus en cas de progression des SEGA. Tous les patients qui avaient reçu au moins une dose d'évérolimus ont été suivis jusqu'à l'arrêt du traitement ou l'achèvement de l'étude. Lors de l'analyse finale, la durée médiane d'exposition de l'ensemble de ces patients a été de 204,9 semaines (intervalle : 8,1 à 253,7). Lors de l'analyse finale, le taux de meilleure réponse globale des SEGA a augmenté jusqu'à 57,7 % (IC à 95 % : 47,9, 67,0).

Aucune intervention chirurgicale pour les SEGA n'a été nécessaire au cours de l'étude.

Tableau 4 EXIST1 – Réponse des SEGA

	Analyse principale ³			Analyse finale ⁴
	Votubia n=78	Placebo n=39	Valeur de p	Votubia n=111
Taux de réponse des SEGA ^{1,2} – (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
IC à 95 %	(24,2- 46,2)	(0,0-9,0)		47,9 - 67,0
Meilleure réponse globale des SEGA – (%)				
Réponse	34,6	0		57,7
Stabilisation de la maladie	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Non évaluable	2,6	0		2,7

¹ Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante

² Les réponses des SEGA ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction ≥ 50 % de la somme des volumes des SEGA par rapport à la somme initiale ainsi qu'une absence d'aggravation irréfutable de lésions SEGA non cibles et une absence d'un nouveau SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long plus pas d'apparition ou d'aggravation d'une hydrocéphalie.

³ Analyse principale pour la période en double aveugle

⁴ L'analyse finale inclut les patients du bras placebo qui sont passés dans l'autre bras ; durée médiane de l'exposition à l'évérolimus de 204,9 semaines.

Les effets observés du traitement étaient cohérents dans tous les sous-groupes évalués (utilisation de AEIE *versus* non-utilisation de AEIE, sexe et âge) lors de l'analyse principale.

Durant la phase en double-aveugle, la diminution du volume des SEGA a été nette au cours des 12 premières semaines de traitement par *Votubia* : réduction du volume ≥ 50 % chez 29,7 % (22/74) des patients et ≥ 30 % chez 73,0 % (54/74) des patients. Des réductions de volume ont été maintenues à la semaine 24, 41,9 % (31/74) des patients avaient des réductions ≥ 50 % et 78,4 % (58/74) des patients avaient des réductions ≥ 30 % des volumes des SEGA.

Dans la population de l'étude traitée par évérolimus (n=111), incluant les patients venus du bras placebo, la réponse tumorale apparue dès 12 semaines de traitement par évérolimus s'est maintenue aux évaluations ultérieures. La proportion de patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 50 % a été obtenue était de 45,9 % (45/98) et 62,1 % (41/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus. De même, la proportion des patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 30 % a été obtenue était de 71,4 % (70/98) et de 77,3 % (51/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus.

L'analyse du premier critère secondaire principal, la modification de la fréquence des crises convulsives, n'a pas permis de tirer de conclusion ; ainsi, malgré le fait que des résultats positifs ont été observés pour les deux critères secondaires suivants (temps avant progression des SEGA et taux de réponse des lésions cutanées), ces résultats n'ont pas pu être formellement déclarés comme étant statistiquement significatifs.

Le temps médian avant progression des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée n'a été atteint dans aucun des bras de traitement. Des progressions ont été observées uniquement dans le bras placebo (15,4 %, $p = 0,0002$). Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 100,0 % dans le bras *Votubia* et de 85,7 % dans le bras placebo. Le suivi à long terme des patients randomisés dans le bras évérolimus et des patients randomisés dans le bras placebo passés ensuite dans le bras évérolimus a montré que les réponses étaient durables.

Lors de l'analyse principale, Votubia a montré des améliorations cliniquement pertinentes de la réponse des lésions cutanées ($p = 0,0004$), avec des taux de réponse de 41,7 % (IC à 95 % : 30,2, 53,9) dans le bras Votubia et de 10,5 % (IC à 95 % : 2,9, 24,8) dans le bras placebo. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse des lésions cutanées a augmenté jusqu'à 58,1 % (IC à 95 % : 48,1 - 67,7).

Etude de phase II chez des patients atteints de SEGA

Une étude de phase II prospective en ouvert, simple bras (étude CRAD001C2485), a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Votubia chez les patients atteints d'un SEGA. Une confirmation radiologique de la progression de l'astrocytome était obligatoire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était la variation du volume tumoral pendant la phase de traitement principale de 6 mois, évaluée par une analyse radiologique centralisée indépendante. Après la phase de traitement principale, les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension, au cours de laquelle le volume de l'astrocytome a été évalué tous les 6 mois.

Au total, 28 patients ont reçu le traitement par Votubia ; l'âge médian était de 11 ans (intervalle 3 à 34 ans), 61 % étaient de sexe masculin et 86 % caucasiens. Treize patients (46 %) présentaient un SEGA secondaire plus petit, dont 12 dans le ventricule controlatéral.

Le volume du SEGA primaire était réduit au 6^{ème} mois de traitement par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$ [voir Tableau 5]). Aucun patient n'a développé de nouvelles lésions, une aggravation de l'hydrocéphale ou une augmentation de la pression intracrânienne et aucun n'a nécessité une résection chirurgicale ou un autre traitement du SEGA.

Tableau 5 Modification du volume du SEGA primaire dans le temps

Volume du SEGA (cm3)	Analyse centralisée indépendante						
	Début de l'étude n=28	Mois 6 n=27	Mois 12 n=26	Mois 24 n=24	Mois 36 n=23	Mois 48 n=24	Mois 60 n=23
Volume de la tumeur primaire							
Moyenne (écart type)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Médiane	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Intervalle	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Réduction par rapport à la valeur initiale							
Moyenne (écart type)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Médiane		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Intervalle		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
Réduction en pourcentage par rapport à la valeur initiale, n (%)							
≥ 50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥ 30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
> 0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Pas de modification		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Augmentation		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustesse et la concordance de l'analyse principale ont été corroborées par :

- la variation du volume du SEGA primaire selon l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$), 75,0 % et 39,3 % des patients présentant respectivement des réductions ≥ 30 % et ≥ 50 %.
- la variation du volume tumoral total selon l'analyse centralisée indépendante ($p < 0,001$) ou l'évaluation de l'investigateur local ($p < 0,001$).

Un patient répondait aux critères prédéfinis de succès du traitement (réduction > 75 % du volume tumoral) et le traitement à l'étude a été temporairement arrêté ; cependant, une nouvelle croissance du SEGA a été observée lors de l'évaluation suivante à 4,5 mois et le traitement a été réinstauré.

Le suivi à long terme jusqu'à une durée médiane de 67,8 mois (intervalle : 4,7 à 83,2 mois) a montré une efficacité prolongée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votubia dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'angiomyolipome (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 après 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 sains, l'exposition systémique à Votubia 10 mg comprimés (mesurée par l'ASC) est diminuée de 22 % et le pic sanguin 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 %.

Chez les volontaires sains traités par une dose unique de 9 mg (3 x 3 mg) de Votubia comprimés dispersibles en suspension, un repas riche en graisses diminue l'ASC de 11,7 % et le pic sanguin de la C_{\max} de 59,8 %. Un repas pauvre en graisse diminue l'ASC de 29,5 % et la C_{\max} de 50,2 %.

Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase post-absorption 24 heures après l'administration de l'une ou l'autre des formes pharmaceutiques.

Biodisponibilité relative/bioéquivalence

Dans une étude de biodisponibilité relative, l'ASC_{0-inf} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de comprimés intacts et la C_{\max} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg en suspension a représenté 72 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

Dans une étude de bioéquivalence, l'ASC_{0-inf} du comprimé dispersible à 5 mg administré sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts et la C_{\max} du comprimé dispersible à 5 mg en suspension a représenté 64 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

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 Votubia 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 Vd était de 191 l dans le compartiment central apparent et de 517 l dans le compartiment périphérique apparent.

Les études non-cliniques chez le rat indiquent :

- Une assimilation rapide de l'évérolimus dans le cerveau suivi d'un lent flux sortant
- Les métabolites radioactifs de l'évérolimus [3H] ne passent pas de manière significative la barrière hémato-encéphalique
- Une pénétration dose-dépendante de la barrière par l'évérolimus, ce qui est cohérent avec l'hypothèse de saturation des pompes à efflux sortant présentes dans les cellules capillaires endothéliales de la barrière
- La co-administration de l'inhibiteur Pgp, la cyclosporine, renforce l'exposition à l'évérolimus dans le cortex cérébral, ce qui est cohérent avec l'inhibition du Pgp au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Il n'existe pas de donnée clinique sur la distribution de l'évérolimus dans le cerveau humain. Les données non-cliniques chez le rat ont démontré une distribution dans le cerveau suite à l'administration par les voies intraveineuse et orale.

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 spécifiques d'excrétion chez les patients cancéreux, mais des données sont disponibles chez les patients transplantés. Après administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarqué en association avec la cyclosporine, 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 deux 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 Votubia ont été évaluées dans deux études avec administration de Votubia comprimés en dose unique par voie orale chez 8 et 34 sujets adultes 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.

Population pédiatrique

Chez les patients atteints de SEGA, la C_{min} de l'évérolimus a été approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de dose allant de 1,35 mg/m² à 14,4 mg/m².

Chez les patients atteints de SEGA, la moyenne géométrique des valeurs moyennes de la C_{min} normalisées à la dose en mg/m² chez les patients âgés < 10 ans et les patients âgés de 10 à 18 ans a été plus faible de respectivement 54 % et 40 % à celle observée chez les adultes (> 18 ans), suggérant que la clairance de l'évérolimus a été plus élevée chez les patients plus jeunes. Des données limitées chez les patients âgés de moins de 3 ans (n=13) indiquent que la clairance normalisée rapportée à la surface corporelle (SC) est environ 2 fois plus élevée chez les patients avec une faible SC (SC de 0,556 m²) que chez les adultes. Par conséquent, il est supposé que l'état d'équilibre pourrait être atteint plus tôt chez les patients de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2 pour les recommandations de dose).

La pharmacocinétique d'évérolimus n'a pas été étudiée chez les patients de moins d'1 an. Cependant, il est rapporté que l'activité du CYP3A4, qui est réduite à la naissance, augmente pendant la première année de vie, ce qui peut affecter la clairance dans cette population de patients.

Une analyse pharmacocinétique de population incluant 111 patients âgés de 1,0 à 27,4 ans (dont 18 patients âgés de 1 an à moins de 3 ans ayant une SC de 0,42 à 0,74 m²) a montré que la clairance normalisée rapportée à la SC était en général plus élevée chez les patients plus jeunes. Les simulations à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population ont montré qu'une dose initiale de 7 mg/m² était nécessaire pour atteindre une C_{min} dans l'intervalle de 5 à 15 ng/ml chez les patients de moins de 3 ans. Une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est donc recommandée chez les patients âgés de 1 an à moins de 3 ans (voir rubrique 4.2).

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, la clairance orale (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 non clinique 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, correspondant aux niveaux d'exposition thérapeutique, 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 $\geq 0,1$ 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 embryotoxité 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'embryotoxité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives.

Dans les études de toxicologie chez le jeune rat, la toxicité systémique a inclu une diminution du gain pondéral, de la consommation alimentaire et un retard de l'atteinte de certains repères développementaux, avec une récupération totale ou partielle après l'arrêt du traitement. A l'exception possible d'une anomalie du cristallin spécifique au rat (à laquelle les jeunes animaux ont semblé être plus prédisposés), il semble qu'il n'y a pas de différence significative de la sensibilité des animaux jeunes aux effets indésirables de l'évérolimus par rapport aux animaux adultes. Une étude de toxicologie chez le jeune singe n'a pas mis en évidence de toxicité pertinente.

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 4,3 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (E321)
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté
Hypromellose
Crospovidone type A
Mannitol
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°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

Plaquette thermoformée en aluminium/polyamide/aluminium/PVC contenant 10 comprimés dispersibles.

Boîte de 30 ou 100 comprimés dispersibles

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions d'utilisation et manipulation

Administration avec une seringue pour administration orale

La dose prescrite de comprimés dispersibles de Votubia doit être mise dans une seringue pour administration orale de 10 ml graduée tous les 1 ml. Au total, le contenu de la seringue ne doit pas dépasser 10 mg de Votubia comprimé dispersible. Si des doses plus importantes sont nécessaires, une seringue supplémentaire doit être préparée. Les comprimés dispersibles ne doivent pas être cassés ou écrasés. Environ 5 ml d'eau et 4 ml d'air doivent être introduits dans la seringue. La seringue remplie doit être mise dans un récipient (embout vers le haut) pendant 3 minutes, jusqu'à ce que les comprimés dispersibles de Votubia soient en suspension. La seringue doit être délicatement retournée 5 fois immédiatement avant l'administration. Après administration de la suspension préparée, environ 5 ml d'eau et 4 ml d'air doivent être introduits dans la même seringue et le contenu doit être agité pour mettre en suspension les particules restantes. Le contenu entier de la seringue doit être administré.

Administration avec un petit verre

La dose prescrite de comprimés dispersibles de Votubia doit être mise dans un petit verre (taille maximale : 100 ml) contenant environ 25 ml d'eau. Au total, le contenu du verre ne doit pas dépasser 10 mg de Votubia comprimé dispersible. Si des doses plus importantes sont nécessaires, un verre supplémentaire doit être préparé. Les comprimés dispersibles ne doivent pas être cassés ou écrasés. Il faut attendre 3 minutes pour la mise en suspension. Le contenu doit être délicatement agité avec une cuillère immédiatement avant de boire. Après administration de la suspension préparée, 25 ml d'eau doivent être ajoutés et mélangés avec la même cuillère pour remettre en suspension les particules restantes. Le contenu entier du verre doit être administré.

Des instructions d'utilisation complètes et illustrées sont fournies à la fin de la notice, « Instructions d'utilisation ».

Information importante pour les aidants

L'importance de l'absorption de l'évérolimus par exposition topique n'est pas connue. Les manipulateurs doivent donc éviter tout contact avec la suspension. Les mains doivent être lavées soigneusement avant et après la préparation de la suspension.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/014-015

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

Date de première autorisation : 02 septembre 2011

Date de dernier renouvellement : 28 juillet 2015

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 Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

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 (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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 réalisera les activités 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.

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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

• **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Rapport d'étude clinique comprenant la phase d'extension de l'étude M2302	31/08/2015

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 2,5 mg comprimés
Évérolimus

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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

10 comprimés
30 comprimés
100 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/001	10 comprimés
EU/1/11/710/002	30 comprimés
EU/1/11/710/003	100 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Votubia 2,5 mg comprimés

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 2,5 mg comprimés
Evérolimus

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. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 5 mg comprimés
Évérolimus

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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

30 comprimés
100 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/004	30 comprimés
EU/1/11/710/005	100 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Votubia 5 mg comprimés

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 5 mg comprimés
Evérolimus

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. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 10 mg comprimés
Évérolimus

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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
100 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/006	30 comprimés
EU/1/11/710/007	100 comprimés
EU/1/11/710/008	10 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Votubia 10 mg comprimés

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 10 mg comprimés
Evérolimus

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. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 2 mg comprimés dispersibles
Évérolimus

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé dispersible contient 2 mg d'évérolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés dispersibles

10 comprimés dispersibles
30 comprimés dispersibles
100 comprimés dispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Les comprimés doivent être dissous dans l'eau avant administration.

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 30°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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/009	10 comprimés dispersibles
EU/1/11/710/010	30 comprimés dispersibles
EU/1/11/710/011	100 comprimés dispersibles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Votubia 2 mg comprimés dispersibles, forme abrégée [dispersible] acceptée, si requise pour des raisons techniques

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 2 mg comprimés dispersibles
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. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 3 mg comprimés dispersibles
Évérolimus

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé dispersible contient 3 mg d'évérolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés dispersibles

30 comprimés dispersibles
100 comprimés dispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Les comprimés doivent être dissous dans l'eau avant administration.

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 30°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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/012	30 comprimés dispersibles
EU/1/11/710/013	100 comprimés dispersibles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Votubia 3 mg comprimés dispersibles, forme abrégée [dispersible] acceptée, si requise pour des raisons techniques

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 3 mg comprimés dispersibles
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. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 5 mg comprimés dispersibles
Évérolimus

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé dispersible contient 5 mg d'évérolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés dispersibles

30 comprimés dispersibles
100 comprimés dispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Les comprimés doivent être dissous dans l'eau avant administration.

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 30°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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/11/710/014	30 comprimés dispersibles
EU/1/11/710/015	100 comprimés dispersibles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Votubia 5 mg comprimés dispersibles, forme abrégée [dispersible] acceptée, si requise pour des raisons techniques

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votubia 5 mg comprimés dispersibles
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. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Votubia 2,5 mg comprimés
Votubia 5 mg comprimés
Votubia 10 mg comprimés
Evérolimus

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 que Votubia et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Votubia
3. Comment prendre Votubia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Votubia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Votubia et dans quel cas est-il utilisé

Votubia est un médicament antitumoral qui peut empêcher certaines cellules de l'organisme de se développer. Il contient une substance active appelée évérolimus, qui peut réduire la taille des tumeurs rénales appelées angiomyolipomes rénaux et des tumeurs cérébrales bénignes appelées astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (SEGA). Ces tumeurs sont causées par une maladie génétique appelée sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

Votubia comprimé est utilisé pour traiter :

- la STB avec angiomyolipome du rein chez les adultes qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.
- l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les adultes et les enfants pour lesquels une intervention chirurgicale n'est pas appropriée.

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

Si vous êtes traité pour une STB avec angiomyolipome du rein, Votubia devra seulement vous être prescrit par un médecin ayant l'expérience du traitement de la STB.

Si vous êtes traité pour un SEGA associé à une STB, Votubia devra seulement être prescrit par un médecin ayant l'expérience du traitement des SEGA et pouvant pratiquer des analyses de sang destinées à mesurer la quantité de Votubia dans votre sang.

Respectez attentivement les instructions du médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice. Si vous avez des questions sur Votubia ou concernant la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, veuillez consulter votre médecin.

Ne prenez jamais Votubia

- **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 avez eu des réactions allergiques précédemment, demandez conseil à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Votubia :

- 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 de Votubia ou d'arrêter le traitement pour une courte période ou définitivement.
- si vous êtes diabétique (taux élevé de sucre dans le sang). Votubia 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 Votubia, comme cette vaccination pourrait être moins efficace. Pour les enfants atteints de SEGA, il est important d'avoir une discussion avec le médecin concernant le programme de vaccination infantile avant le traitement par Votubia.
- si vous avez un taux élevé de cholestérol. Votubia 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. Votubia 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 Votubia.
- si vous avez eu précédemment une hépatite B, car cette infection peut survenir à nouveau au cours d'un traitement par Votubia (voir la rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Votubia peut également :

- causer des aphtes (ulcérations buccales).
- affaiblir votre système immunitaire. Ainsi, vous pouvez vous trouver exposé(e) au risque de contracter une infection pendant que vous prenez votre traitement par Votubia. Si vous avez de la fièvre, ou tout autre signe d'infection, vous devez consulter votre médecin.
- avoir un effet sur votre fonction rénale. En conséquence, votre médecin surveillera votre fonction rénale au cours de votre traitement par Votubia.
- provoquer essoufflement, toux et fièvre (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

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

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

Si vous recevez Votubia pour le traitement d'un SEGA associé à une STB, des analyses de sang à intervalles réguliers sont également nécessaires pour mesurer la quantité de Votubia dans votre sang, car cela aidera votre médecin à déterminer la dose de Votubia que vous devez prendre.

Enfants et adolescents

Votubia peut être utilisé chez les enfants et les adolescents ayant un SEGA associé à une STB.

Comme il n'a pas été étudié chez de tels patients Votubia n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants ou les adolescents atteints d'une STB avec un angiomyolipome du rein en l'absence de SEGA.

Autres médicaments et Votubia

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

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

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

- le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le fluconazole et les autres antifongiques utilisés pour traiter les infections fongiques.
- la clarithromycine, la télithromycine ou l'érythromycine, antibiotiques utilisés pour traiter certains types d'infections bactériennes.
- le ritonavir, l'éfavirenz ou la névirapine, ou 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.

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de Votubia :

- la rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose.
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour traiter la dépression et d'autres affections.
- la dexaméthasone, la prednisone ou la prednisolone, des corticoïdes utilisés 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.

Tous les médicaments listés ci-dessus doivent être évités pendant le traitement par Votubia. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin le remplacera peut-être par un autre ou pourra modifier la dose de Votubia.

Si vous prenez un médicament antiépileptique et que la dose du médicament antiépileptique est modifiée (augmentation ou diminution), une modification de la dose de Votubia pourra être nécessaire. Votre médecin le déterminera. Si la dose de votre médicament antiépileptique change, veuillez-en informer votre médecin.

Votubia avec des aliments et boissons

Vous devez prendre Votubia à la même heure chaque jour avec ou sans aliment, mais vous devez le faire de la même façon chaque jour. Évitez de consommer du pamplemousse (ou également du jus de pamplemousse) pendant le traitement par Votubia.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Votubia peut nuire au fœtus et son utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, informez votre médecin.

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 Votubia.

Allaitement

Votubia peut nuire au nourrisson qui est nourri par le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement. Si vous allaitez, informez votre médecin.

Fertilité

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Votubia contient du lactose

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

3. Comment prendre Votubia

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.

Quelle quantité de Votubia prendre

Si vous recevez Votubia pour le traitement d'une STB avec angiomyolipome du rein, la dose habituelle est de 10 mg, à prendre une fois par jour.

Une dose plus forte ou plus faible peut être recommandée par votre médecin sur la base de vos besoins individuels en matière de traitement, par exemple si vous avez des problèmes au foie ou si vous prenez certains autres médicaments en plus de Votubia.

Si vous recevez Votubia pour le traitement d'une STB avec SEGA, votre médecin déterminera la dose de Votubia que vous devez prendre en fonction de :

- votre âge
- votre taille
- l'état de votre foie
- des autres médicaments que vous prenez.

Vous aurez des analyses de sang pendant le traitement par Votubia. C'est pour mesurer la quantité de Votubia dans votre sang et savoir quelle est la dose quotidienne optimale pour vous.

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

Comment prendre ce médicament

- Prenez Votubia comprimés une fois par jour.
- Prenezles au même moment de la journée, tous les jours.
- Vous pouvez les prendre avec ou sans aliment, mais vous devez le faire de la même façon chaque jour.

Avalez le(s) comprimé(s) entier(s) avec un verre d'eau. Ils ne doivent pas être mâchés ni écrasés. Si vous prenez Votubia comprimés pour le traitement d'une STB avec SEGA et si vous ne pouvez pas avaler les comprimés, vous pouvez les faire dissoudre dans un verre d'eau.

- Mettez le nombre nécessaire de comprimés dans un verre d'eau (environ 30 ml).
- Faites tourner doucement le contenu du verre jusqu'à ce que le ou les comprimé(s) soient dissous (environ 7 minutes) et buvez immédiatement la solution.
- Remplissez à nouveau le verre avec le même volume d'eau (environ 30 ml), mélangez doucement le contenu restant et buvez-le en totalité pour garantir que vous avez pris la pleine dose de Votubia comprimés.
- Si nécessaire, buvez de l'eau en supplément pour rincer tous résidus restant dans votre bouche.

Information spécifique pour les aidants

Les aidants doivent être informés d'éviter tout contact avec des suspensions de comprimés de Votubia. Lavez-vous les mains soigneusement avant et après la préparation de la suspension.

Si vous avez pris plus de Votubia que vous n'auriez dû

- Si vous avez pris trop de Votubia, 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 Votubia

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

Si vous arrêtez de prendre Votubia

Vous ne devez pas arrêter de prendre Votubia comprimés 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 Votubia et demandez immédiatement l'aide d'un médecin si vous ou votre enfant 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 (signe d'œdème de Quincke)
- Démangeaisons sévères de la peau, avec une éruption rouge ou bosse rouge.

Les effets indésirables graves de Votubia incluent :

Effets indésirables très fréquents (*pouvant affecter plus d'1 patient sur 10*)

- Fièvre, toux, difficulté à respirer, respiration bruyante, signes d'une inflammation des poumons (pneumonie)

Effets indésirables fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10*)

- Gonflement, sensation de pesanteur ou d'oppression, douleur, mobilité réduite de certaines parties du corps (cela peut arriver dans n'importe quelle zone du corps et peut être le signe d'une accumulation anormale de liquide dans les tissus mous en raison d'une obstruction dans le système lymphatique, aussi connu sous le nom de lymphoedème)
- Eruption de petites cloques remplies de liquide qui apparaissent sur une peau rouge, signe d'une infection virale qui peut potentiellement être sévère (zona)

Effets indésirables peu fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100*)

- Eruption, démangeaison, urticaire, difficulté à respirer ou à avaler, étourdissement, signes d'une réaction allergique grave (hypersensibilité)
- Fièvre, toux, difficulté à respirer, respiration bruyante, signes d'une inflammation des poumons (pneumopathie).

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 de Votubia incluent :

Effets indésirables très fréquents (*pouvant affecter plus d'1 patient sur 10*)

- Infections des voies respiratoires supérieures
- Maux de gorge et nez qui coule (rhinopharyngite)
- Maux de tête, tension au niveau des yeux, du nez ou des joues, signes d'une inflammation des sinus et des fosses nasales (sinusite)
- Infection de l'oreille moyenne
- Taux élevé de cholestérol dans le sang (hypercholestérolémie)
- Ulcérations de la bouche
- Acné
- Troubles menstruels tels qu'absence de règles (aménorrhée) ou règles irrégulières.

Effets indésirables fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10*)

- Infection des voies urinaires
- Gencives gonflées, qui saignent, signes d'une inflammation des gencives (gingivite)
- Inflammation de la peau (cellulite)
- Mal de gorge (pharyngite)
- Taux élevé de lipides (graisses) dans le sang (hyperlipémie, triglycérides augmentés)
- Taux faible de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Diminution de l'appétit
- Fatigue, essoufflement, étourdissement, pâleur, signes d'un taux faible de globules rouges (anémie)
- Fièvre, mal de gorge ou ulcération de la bouche dus à des infections, signes d'un taux faible de globules blancs (leucopénie, lymphopénie, neutropénie)
- Maux de tête, étourdissement, signes d'une tension artérielle élevée (hypertension)
- Maux de tête
- Sens du goût perturbé (dysgueusie)
- Saignements spontanés ou bleus, signes d'un taux faible de plaquettes (thrombopénie)

- Toux
- Douleur buccale
- Saignement du nez (épistaxis)
- Inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite)
- Diarrhée
- Avoir mal au cœur (vomissements)
- Estomac dérangé comme une sensation de mal au cœur (nausées)
- Douleurs abdominales
- Douleurs intenses dans le bas-ventre et le pelvis qui peuvent être fortes, accompagnées de règles irrégulières (kystes ovariens)
- Quantité excessive de gaz dans les intestins (flatulence)
- Constipation
- Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, gonflement et ballonnement de l'abdomen, signes d'une inflammation de la paroi de l'estomac (gastroentérite virale)
- Sécheresse cutanée, démangeaisons (prurit)
- Eruption cutanée
- Une affection inflammatoire de la peau caractérisée par une rougeur, des démangeaisons, des kystes remplis de liquide et suintants qui finissent par peler, croûter ou durcir (dermatite acnéiforme)
- Perte de cheveux (alopécie)
- Présence de protéines dans les urines
- Troubles menstruels tels que retard de règles, règles abondantes (ménorragie) ou saignement vaginal
- Sensation de fatigue
- Fièvre
- Irritabilité
- Agressivité
- Taux élevé d'une enzyme appelée lactatedeshydrogénase sanguine, qui donne des informations sur la santé de certains organes
- Taux élevé d'une hormone qui déclenche l'ovulation (hormone lutéinisante sanguine augmentée)
- Perte de poids

Effets indésirables peu fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100*)

- Spasmes musculaires, fièvre, urines foncées pouvant être les symptômes d'une affection musculaire (rhabdomyolyse)
- Toux avec mucus, douleur dans la poitrine, fièvre, signes d'une inflammation des voies aériennes (bronchite virale)
- Troubles du sommeil (insomnie)
- Taux élevé d'une hormone féminine de la reproduction (hormone folliculostimulante sanguine augmentée)

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.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par évérolimus pour des affections autres que la STB :

- Troubles rénaux : la modification de la fréquence des mictions ou l'absence de mictions peuvent être des symptômes d'insuffisance rénale et ils ont été observés chez certains patients ayant reçu l'évérolimus. Les autres symptômes peuvent inclure une altération des tests de la fonction rénale (augmentation de la créatinine)
- Symptômes d'insuffisance cardiaque tels qu'essoufflement, difficultés pour respirer en position allongée, gonflement des pieds ou des jambes
- Blocage ou obstruction d'un vaisseau sanguin (veine) dans la jambe (thrombose veineuse profonde). Les symptômes peuvent être un gonflement et/ou une douleur dans l'une de vos jambes, en général dans le mollet, une rougeur ou une peau chaude au niveau de la zone affectée
- Problèmes de cicatrisation des plaies
- Taux élevés de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Une réactivation de l'hépatite B a été observée chez des patients prenant l'évérolimus. Parlez-en à votre médecin si vous ressentez des symptômes de l'hépatite B au cours de votre traitement par l'évérolimus. Les premiers symptômes peuvent être de la fièvre, une éruption cutanée, des douleurs articulaires et une inflammation. Les autres symptômes peuvent être de la fatigue, une perte d'appétit, des nausées, une jaunisse (coloration jaune de la peau), et des douleurs dans la partie supérieure droite de l'abdomen. Des selles pâles ou des urines foncées peuvent également être des signes d'hépatite.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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 Votubia

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utiliser pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée. 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.
- Ouvrez la plaquette thermoformée juste avant de prendre Votubia comprimés.
- Ne pas utiliser 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 Votubia comprimés

- La substance active est l'évérolimus.
Chaque comprimé de Votubia 2,5 mg contient 2,5 mg d'évérolimus.
Chaque comprimé de Votubia 5 mg contient 5 mg d'évérolimus.
Chaque comprimé de Votubia 10 mg contient 10 mg d'évérolimus.
- Les autres composants sont : butylhydroxytoluène (E321), stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, crospovidone type A et lactose anhydre.

Qu'est-ce que Votubia comprimés et contenu de l'emballage extérieur

Votubia 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.

Votubia 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.

Votubia 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.

Votubia 2,5 mg, comprimés, est disponible en boîtes de 10, 30 ou 100 comprimés dans des plaquettes thermoformées de 10 comprimés chacune. Votubia 5 mg, comprimés, est disponible en boîtes de 30 ou 100 comprimés dans des plaquettes thermoformées de 10 comprimés chacune. Votubia 10 mg, comprimés, est disponible en boîtes de 10, 30 ou 100 comprimés dans des plaquettes thermoformées de 10 comprimés chacune. 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
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. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

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>

Notice : Information de l'utilisateur

Votubia 2 mg comprimés dispersibles

Votubia 3 mg comprimés dispersibles

Votubia 5 mg comprimés dispersibles

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 que Votubia et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Votubia
3. Comment prendre Votubia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Votubia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Votubia et dans quel cas est-il utilisé

Votubia est un médicament antitumoral qui peut empêcher certaines cellules de l'organisme de se développer. Il contient une substance active appelée évérolimus, qui peut réduire la taille des tumeurs cérébrales bénignes appelées astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (SEGA). Ces tumeurs sont causées par une maladie génétique appelée sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

Votubia comprimés dispersibles est utilisé pour traiter l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les adultes et les enfants pour lesquels une intervention chirurgicale n'est pas appropriée.

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

Votubia devra seulement être prescrit par un médecin ayant l'expérience du traitement des SEGA et pouvant pratiquer des analyses de sang destinées à mesurer la quantité de Votubia dans votre sang.

Respectez attentivement les instructions du médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice. Si vous avez des questions sur Votubia ou concernant la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, veuillez consulter votre médecin.

Ne prenez jamais Votubia

- **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 avez eu des réactions allergiques précédemment, demandez conseil à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Votubia :

- 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 de Votubia ou d'arrêter le traitement pour une courte période ou définitivement.
- si vous êtes diabétique (taux élevé de sucre dans le sang). Votubia 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 Votubia, comme cette vaccination pourrait être moins efficace. Pour les enfants atteints de SEGA, il est important d'avoir une discussion avec le médecin concernant le programme de vaccination infantile avant le traitement par Votubia.
- si vous avez un taux élevé de cholestérol. Votubia 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. Votubia 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 Votubia.
- si vous avez eu précédemment une hépatite B, car cette infection peut survenir à nouveau au cours d'un traitement par Votubia (voir la rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Votubia peut également :

- causer des aphtes (ulcérations buccales).
- affaiblir votre système immunitaire. Ainsi, vous pouvez vous trouver exposé(e) au risque de contracter une infection pendant que vous prenez votre traitement par Votubia. Si vous avez de la fièvre, ou tout autre signe d'infection, vous devez consulter votre médecin.
- avoir un effet sur votre fonction rénale. En conséquence, votre médecin surveillera votre fonction rénale au cours de votre traitement par Votubia.
- provoquer essoufflement, toux et fièvre (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

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

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

Des analyses de sang à intervalles réguliers sont également nécessaires pour mesurer la quantité de Votubia dans votre sang, car cela aidera votre médecin à déterminer la dose de Votubia que vous devez prendre.

Autres médicaments et Votubia

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

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

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

- le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le fluconazole et les autres antifongiques utilisés pour traiter les infections fongiques.
- la clarithromycine, la télichromycine ou l'érythromycine, antibiotiques utilisés pour traiter certains types d'infections bactériennes.
- le ritonavir, l'éfavirenz ou la névirapine, ou 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.

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de Votubia :

- la rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose.
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour traiter la dépression et d'autres affections.
- la dexaméthasone, la prednisone ou la prednisolone, des corticoïdes utilisés 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.

Tous les médicaments listés ci-dessus doivent être évités pendant le traitement par Votubia. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin le remplacera peut-être par un autre ou pourra modifier la dose de Votubia.

Si vous prenez un médicament antiépileptique et que la dose du médicament antiépileptique est modifiée (augmentation ou diminution), une modification de la dose de Votubia pourra être nécessaire. Votre médecin le déterminera. Si la dose de votre médicament antiépileptique change, veuillez-en informer votre médecin.

Votubia avec des aliments et boissons

Vous devez prendre Votubia à la même heure chaque jour avec ou sans aliment, mais vous devez le faire de la même façon chaque jour. Évitez de consommer du pamplemousse (ou également du jus de pamplemousse) pendant le traitement par Votubia.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Votubia peut nuire au fœtus et son utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, informez votre médecin.

Les femmes qui peuvent débuter 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 Votubia.

Allaitement

Votubia peut nuire au nourrisson qui est nourri par le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement. Si vous allaitez, informez votre médecin.

Fertilité

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Votubia contient du lactose

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

3. Comment prendre Votubia

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.

Quelle quantité de Votubia prendre

Votre médecin déterminera la dose de Votubia que vous devez prendre en fonction de

- votre âge
- votre taille
- l'état de votre foie
- des autres médicaments que vous prenez.

Vous aurez des analyses de sang pendant le traitement par Votubia. C'est pour mesurer la quantité de Votubia dans votre sang et savoir quelle est la dose quotidienne optimale pour vous.

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

Comment prendre ce médicament

- Prenez Votubia comprimés dispersibles une fois par jour.
- Prenez-les au même moment de la journée, tous les jours.
- Vous pouvez les prendre avec ou sans aliment, mais vous devez le faire de la même façon chaque jour.

Prendre les comprimés dispersibles de Votubia sous forme de suspension buvable uniquement

Ne pas mâcher ou écraser les comprimés dispersibles. Ne les avalez pas entiers. Vous devez mélanger les comprimés dispersibles avec de l'eau pour produire un liquide trouble (connu sous le nom de suspension buvable), que vous devez ensuite boire immédiatement. Si vous ne l'utilisez pas dans un délai de 60 minutes, jetez-le et préparez une nouvelle suspension.

Comment préparer votre suspension buvable

Vous pouvez préparer votre médicament soit dans une seringue pour administration orale soit dans un petit verre. Veuillez lire les instructions détaillées à la fin de cette notice pour voir comment faire. Demandez à votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Information spécifique pour les aidants

Les aidants doivent être informés d'éviter tout contact avec des suspensions de comprimés dispersibles de Votubia. Lavez-vous les mains soigneusement avant et après la préparation de la suspension.

Si vous avez pris plus de Votubia que vous n'auriez dû

- Si vous avez pris trop de Votubia, ou si une autre personne a pris accidentellement vos comprimés dispersibles, 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 Votubia

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

Si vous arrêtez de prendre Votubia

Vous ne devez pas arrêter de prendre Votubia comprimés dispersibles 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 Votubia et demandez immédiatement l'aide d'un médecin si vous ou votre enfant 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 (signe d'œdème de Quincke)
- Démangeaisons sévères de la peau, avec une éruption rouge ou bosse rouge

Les effets indésirables graves de Votubia incluent :

Effets indésirables très fréquents (*pouvant affecter plus d'1 patient sur 10*)

- Fièvre, toux, difficulté à respirer, respiration bruyante, signes d'une inflammation des poumons (pneumonie)

Effets indésirables fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10*)

- Gonflement, sensation de pesanteur ou d'oppression, douleur, mobilité réduite de certaines parties du corps (cela peut arriver dans n'importe quelle zone du corps et peut être le signe d'une accumulation anormale de liquide dans les tissus mous en raison d'une obstruction dans le système lymphatique, aussi connu sous le nom de lymphoedème)
- Eruption de petites cloques remplies de liquide qui apparaissent sur une peau rouge, signe d'une infection virale qui peut potentiellement être sévère (zona)

Effets indésirables peu fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100*)

- Eruption, démangeaison, urticaire, difficulté à respirer ou à avaler, étourdissement, signes d'une réaction allergique grave (hypersensibilité)
- Fièvre, toux, difficulté à respirer, respiration bruyante, signes d'une inflammation des poumons (pneumopathie)

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 de Votubia incluent :

Effets indésirables très fréquents (*pouvant affecter plus d'1 patient sur 10*)

- Infections des voies respiratoires supérieures
- Maux de gorge et nez qui coule (rhinopharyngite)
- Maux de tête, tension au niveau des yeux, du nez ou des joues, signes d'une inflammation des sinus et des fosses nasales (sinusite)
- Infection de l'oreille moyenne
- Taux élevé de cholestérol dans le sang (hypercholestérolémie)
- Ulcérations de la bouche
- Acné
- Troubles menstruels tels qu'absence de règles (aménorrhée) ou règles irrégulières

Effets indésirables fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10*)

- Infection des voies urinaires
- Gencives gonflées, qui saignent, signes d'une inflammation des gencives (gingivite)
- Inflammation de la peau (cellulite)
- Mal de gorge (pharyngite)
- Taux élevé de lipides (graisses) dans le sang (hyperlipidémie, triglycérides augmentés)
- Taux faible de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Diminution de l'appétit
- Fatigue, essoufflement, étourdissement, pâleur, signes d'un taux faible de globules rouges (anémie)
- Fièvre, mal de gorge ou ulcération de la bouche dûs à des infections, signes d'un taux faible de globules blancs (leucopénie, lymphopénie, neutropénie)
- Maux de tête, étourdissement, signes d'une tension artérielle élevée (hypertension)
- Maux de tête
- Sens du goût perturbé (dysgueusie)
- Saignements spontanés ou bleus, signes d'un taux faible de plaquettes (thrombopénie)
- Toux
- Douleur buccale
- Saignement du nez (épistaxis)
- Inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite)
- Diarrhée
- Avoir mal au cœur (vomissements)
- Estomac dérangé comme une sensation de mal au cœur (nausées)
- Douleurs abdominales
- Douleurs intenses dans le bas-ventre et le pelvis qui peuvent être fortes, accompagnées de règles irrégulières (kystes ovariens)
- Quantité excessive de gaz dans les intestins (flatulence)
- Constipation
- Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, gonflement et ballonnement de l'abdomen, signes d'une inflammation de la paroi de l'estomac (gastroentérite virale)
- Sécheresse cutanée, démangeaisons (prurit)
- Eruption cutanée
- Une affection inflammatoire de la peau caractérisée par une rougeur, des démangeaisons, des kystes remplis de liquide et suintants qui finissent par peler, croûter ou durcir (dermatite acnéiforme)
- Perte de cheveux (alopécie)
- Présence de protéines dans les urines

- Troubles menstruels tels que retard de règles, règles abondantes (ménorragie) ou saignement vaginal
- Sensation de fatigue
- Fièvre
- Irritabilité
- Agressivité
- Taux élevé d'une enzyme appelée lactatedeshydrogénase sanguine, qui donne des informations sur la santé de certains organes
- Taux élevé d'une hormone qui déclenche l'ovulation (hormone lutéinisante sanguine augmentée)
- Perte de poids

Effets indésirables peu fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100*)

- Spasmes musculaires, fièvre, urines foncées pouvant être les symptômes d'une affection musculaire (rhabdomyolyse)
- Toux avec mucus, douleur dans la poitrine, fièvre, signes d'une inflammation des voies aériennes (bronchite virale)
- Troubles du sommeil (insomnie)
- Taux élevé d'une hormone féminine de la reproduction (hormone folliculostimulante sanguine augmentée)

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.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par évérolimus pour des affections autres que la STB :

- Troubles rénaux : la modification de la fréquence des mictions ou l'absence de mictions peuvent être des symptômes d'insuffisance rénale et ils ont été observés chez certains patients ayant reçu l'évérolimus. Les autres symptômes peuvent inclure une altération des tests de la fonction rénale (augmentation de la créatinine)
- Symptômes d'insuffisance cardiaque tels qu'essoufflement, difficultés pour respirer en position allongée, gonflement des pieds ou des jambes
- Blocage ou obstruction d'un vaisseau sanguin (veine) dans la jambe (thrombose veineuse profonde). Les symptômes peuvent être un gonflement et/ou une douleur dans l'une de vos jambes, en général dans le mollet, une rougeur ou une peau chaude au niveau de la zone affectée
- Problèmes de cicatrisation des plaies
- Taux élevés de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Une réactivation de l'hépatite B a été observée chez des patients prenant l'évérolimus. Parlez-en à votre médecin si vous ressentez des symptômes de l'hépatite B au cours de votre traitement par l'évérolimus. Les premiers symptômes peuvent être de la fièvre, une éruption cutanée, des douleurs articulaires et une inflammation. Les autres symptômes peuvent être de la fatigue, une perte d'appétit, des nausées, une jaunisse (coloration jaune de la peau), et des douleurs dans la partie supérieure droite de l'abdomen. Des selles pâles ou des urines foncées peuvent également être des signes d'hépatite.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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 Votubia

- 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 thermoformée. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Ouvrez la plaquette thermoformée juste avant de prendre Votubia comprimés dispersibles.
- Ne pas utiliser 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 Votubia comprimés dispersibles

- La substance active est l'évérolimus.
Chaque comprimé dispersible de Votubia 2 mg contient 2 mg d'évérolimus.
Chaque comprimé dispersible de Votubia 3 mg contient 3 mg d'évérolimus.
Chaque comprimé dispersible de Votubia 5 mg contient 5 mg d'évérolimus.
- Les autres composants sont : butylhydroxytoluène (E321), stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, crospovidone type A, mannitol, cellulose microcristalline et silice colloïdale anhydre.

Qu'est-ce que Votubia comprimés dispersibles et contenu de l'emballage extérieur

Votubia 2 mg, comprimés dispersibles, se présente sous forme de comprimés ronds plats de couleur blanche à légèrement jaunâtre à bords biseautés et sans barre de cassure. Les comprimés portent la mention « D2 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Votubia 3 mg, comprimés dispersibles, se présente sous forme de comprimés ronds plats de couleur blanche à légèrement jaunâtre à bords biseautés et sans barre de cassure. Les comprimés portent la mention « D3 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Votubia 5 mg, comprimés dispersibles, se présente sous forme de comprimés ronds plats de couleur blanche à légèrement jaunâtre à bords biseautés et sans barre de cassure. Les comprimés portent la mention « D5 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Votubia 2 mg comprimés dispersibles est disponible en boîtes de 10, 30 ou 100 comprimés dispersibles dans des plaquettes thermoformées de 10 comprimés chacune. Votubia 3 mg et Votubia 5 mg comprimés dispersibles sont disponibles en boîtes de 30 ou 100 comprimés dispersibles dans des plaquettes thermoformées de 10 comprimés chacune. 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

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>

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Veillez lire et suivre attentivement ces instructions de façon à savoir comment préparer correctement le médicament. Celui-ci aura l'aspect d'un liquide trouble (connu sous le nom de suspension buvable).

Utilisez une seringue pour administration orale ou un petit verre uniquement pour préparer et prendre la suspension de Votubia – ne les utilisez pas pour un autre usage.

Informations importantes :

Prenez les comprimés dispersibles de Votubia en suspension uniquement.

Ces instructions concernent la prise d'une dose comprise entre 2 mg et 10 mg.

- La dose maximale que vous pouvez prendre en une fois en utilisant la seringue pour administration orale ou le petit verre est de 10 mg.
- Si vous avez besoin de prendre une dose plus forte, fractionnez la dose et répétez les étapes en utilisant la même seringue pour administration orale ou le même petit verre.
- En cas de doute, demandez à votre médecin ou pharmacien comment fractionner la dose.

Les aidants doivent éviter tout contact cutané avec la suspension buvable. Tenir le médicament hors de la portée des enfants.

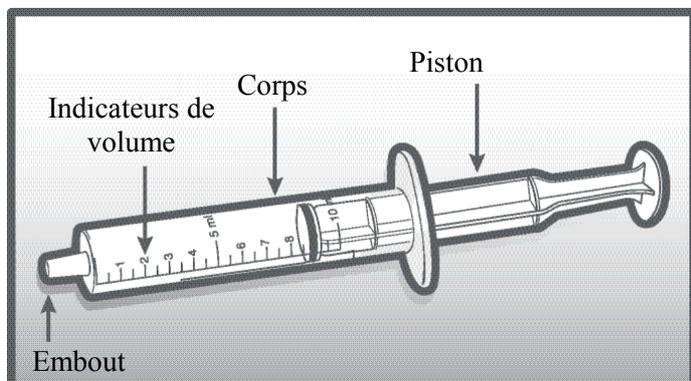
Utilisez uniquement de l'eau (eau du robinet potable ou eau non pétillante en bouteille) pour préparer la suspension buvable. N'utilisez ni jus ni aucun autre liquide.

La suspension doit être prise immédiatement. Si vous ne l'utilisez pas dans un délai de 60 minutes, jetez-la et préparez une nouvelle suspension.

Instructions pour les aidants préparant la suspension à l'aide d'une seringue pour administration orale :

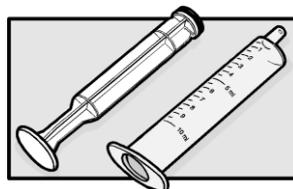
Vous aurez besoin de ce qui suit :

- Plaquette thermoformée avec les comprimés dispersibles de Votubia
- Ciseaux pour ouvrir la plaquette thermoformée
- Seringue pour administration orale de 10 ml graduée tous les 1 ml (usage unique) : voir figure ci-dessous
- 2 verres propres
- Environ 30 ml d'eau



Préparation

1. Lavez-vous et séchez-vous les mains.
2. Prenez la seringue pour administration orale de 10 ml et tirez le piston en le retirant complètement du corps de la seringue.



Ajout des comprimés dispersibles

3. Utilisez les ciseaux pour ouvrir la plaquette thermoformée le long de la ligne pointillée. Retirez les comprimés dispersibles de la plaquette thermoformée. Introduisez-les immédiatement dans le corps de la seringue pour administration orale.

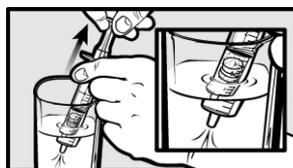


4. Renforcez le piston dans le corps de la seringue pour administration orale. Poussez le piston jusqu'à ce qu'il touche les comprimés dispersibles.



Ajout de l'eau

5. Remplissez un petit verre d'eau (eau du robinet potable ou eau non pétillante en bouteille). Mettez l'embout de la seringue dans l'eau. Prélevez environ 5 ml d'eau en tirant lentement le piston jusqu'à ce qu'il atteigne la graduation de 5 ml sur la seringue.



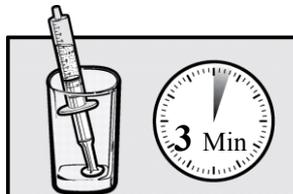
Remarque : la quantité d'eau dans la seringue pour administration orale peut ne pas être absolument exacte mais tous les comprimés doivent être recouverts. Si des comprimés restent bloqués dans la partie supérieure sèche de la seringue pour administration orale, tapotez délicatement la seringue pour administration orale jusqu'à ce que les comprimés tombent dans l'eau.

Mélange du médicament

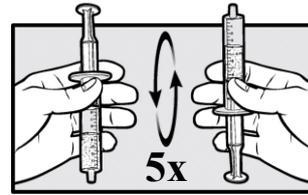
6. Tenez la seringue pour administration orale embout vers le haut. Tirez lentement le piston vers le bas pour faire entrer de l'air jusqu'à ce que le piston atteigne la graduation de 9 ml sur la seringue.



7. Mettez la seringue pour administration orale remplie dans le verre vide et propre embout vers le haut. Attendez 3 minutes – jusqu'à ce que les comprimés dispersibles se soient complètement délités.

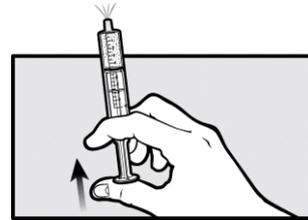


8. Mélangez le médicament en retournant lentement la seringue pour administration orale du haut vers le bas et du bas vers le haut cinq fois juste avant d'administrer la dose. N'agitez pas la seringue. Utilisez la suspension buvable immédiatement. Si vous ne l'utilisez pas dans les 60 minutes, jetez-la et préparez une nouvelle suspension.



Élimination de l'air

9. Tenez la seringue pour administration orale embout vers le haut. Poussez lentement le piston vers le haut pour éliminer l'essentiel de l'air (une petite quantité d'air restant autour de l'embout est acceptable).



Prise du médicament

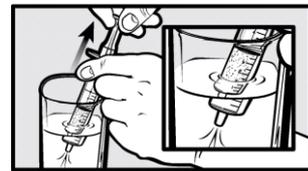
10. Mettez la seringue pour administration orale dans la bouche du patient. Poussez lentement le piston pour administrer l'intégralité du contenu de la seringue pour administration orale.



11. Retirez délicatement la seringue pour administration orale de la bouche du patient.

Vérification de la prise complète du médicament

12. Introduisez l'embout de la seringue pour administration orale dans le verre rempli d'eau. Prélevez 5 ml d'eau en tirant lentement le piston vers le haut.



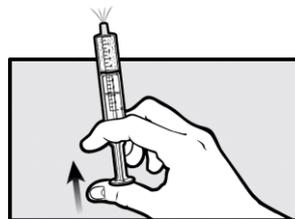
13. Tenez la seringue pour administration orale embout vers le haut. Tirez lentement le piston vers le bas pour faire entrer de l'air jusqu'à ce que le piston atteigne la graduation de 9 ml sur la seringue.



14. Avec l'embout de la seringue pour administration orale vers le haut, faites tourner l'eau pour récupérer le médicament qui serait éventuellement resté à l'intérieur.



15. Tenez la seringue pour administration orale embout vers le haut. Poussez lentement le piston vers le haut pour éliminer la plupart de l'air.



16. Mettez la seringue pour administration orale dans la bouche du patient. Poussez lentement le piston pour administrer l'intégralité du contenu de la seringue pour administration orale.



17. Retirez délicatement la seringue pour administration orale de la bouche du patient.

Si la dose totale prescrite est supérieure à 10 mg, répétez les étapes 2 à 17 pour finir d'administrer la dose.

Nettoyage

18. Demandez à votre pharmacien comment jeter la seringue pour administration orale.
19. Lavez-vous et séchez-vous les mains.

Instructions pour les patients ou les aidants préparant la suspension à l'aide d'un petit verre :

Vous aurez besoin de ce qui suit :

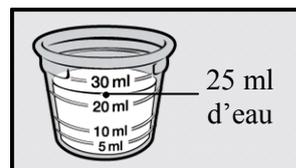
- Plaquette thermoformée avec les comprimés dispersibles de Votubia
- Ciseaux pour ouvrir la plaquette thermoformée
- 1 petit verre (taille maximale : 100 ml)
- Gobelet de 30 ml pour mesurer l'eau
- Environ 25 ml d'eau pour préparer la suspension
- Cuillère pour mélanger

Préparation

1. Lavez-vous et séchez-vous les mains.

Ajout de l'eau

2. Ajoutez environ 25 ml d'eau dans le gobelet de 30 ml. La quantité d'eau ajoutée peut ne pas être absolument exacte.



3. Versez l'eau du gobelet dans le petit verre.



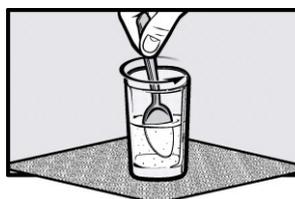
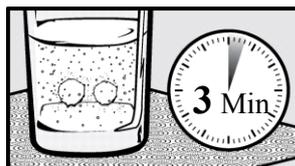
Ajout des comprimés dispersibles

- Utilisez les ciseaux pour ouvrir la plaquette thermoformée le long de la ligne pointillée. Retirez les comprimés dispersibles de la plaquette thermoformée.
- Ajoutez les comprimés dispersibles dans l'eau.



Mélange du médicament

- Attendez 3 minutes jusqu'à ce que les comprimés dispersibles se soient complètement délités.
- Agitez délicatement le contenu du verre avec une cuillère, puis passez immédiatement à l'étape 8.



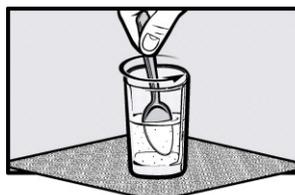
Prise du médicament

- Le patient doit boire immédiatement toute la suspension buvable contenue dans le verre. Si la suspension n'est pas utilisée dans les 60 minutes, jetez-la et préparez une nouvelle suspension.



Vérification de la prise complète du médicament

- Remplissez de nouveau le verre avec la même quantité d'eau (environ 25 ml). Agitez le contenu avec la cuillère pour récupérer le médicament restant éventuellement sur le verre et la cuillère.
- Le patient doit boire toute la suspension buvable contenue dans le verre.
Si la dose totale prescrite est supérieure à 10 mg, répétez les étapes 2 à 10 pour finir d'administrer la dose.



Nettoyage

- Lavez soigneusement le verre et la cuillère avec de l'eau propre. Essuyez le verre et la cuillère avec une lingette en papier propre. Conservez-les dans un lieu sec et propre jusqu'à la fois suivante.
- Lavez-vous et séchez-vous les mains.

