

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Certican doit être initié et suivi exclusivement par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs dans le cadre des transplantations d'organes et ayant accès au suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus.

Adultes

La posologie initiale recommandée pour la population générale de patients transplantés rénaux et cardiaques est de 0,75 mg deux fois par jour, à débiter dès que possible après la transplantation. La dose journalière de Certican doit toujours être administrée par voie orale, en deux prises distinctes, en même temps que la ciclosporine sous forme de microémulsion, et soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas (voir rubrique 5.2 et *Suivi des concentrations thérapeutiques*).

Certican est réservé à la voie orale.

Les comprimés de Certican doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent pas être écrasés avant utilisation.

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés entiers, des comprimés dispersibles de Certican sont également disponibles (Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit des comprimés dispersibles de Certican).

Les patients recevant Certican peuvent nécessiter des adaptations posologiques en fonction des concentrations sanguines atteintes, de la tolérance, de la réponse individuelle, d'une modification des médicaments associés et de la situation clinique.

Les ajustements de posologie peuvent être réalisés à 4-5 jours d'intervalle (cf. *Suivi des concentrations thérapeutiques*).

Patients de race noire : l'incidence des épisodes de rejets aigus confirmés par biopsie a été plus élevée chez les patients de race noire que chez les autres patients. Les données disponibles indiquent que les patients de race noire peuvent nécessiter une dose plus élevée de Certican pour obtenir une efficacité similaire à celle des autres patients (voir rubrique 5.2). Les données d'efficacité et de tolérance sont encore trop limitées à ce jour pour permettre des recommandations spécifiques quant à l'utilisation d'évérolimus chez les patients de race noire.

Population pédiatrique : l'expérience est insuffisante pour pouvoir recommander l'utilisation de Certican chez les enfants et les adolescents. Les données disponibles concernant les patients pédiatriques transplantés rénaux sont limitées (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés (≥ 65 ans) : l'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Bien que les données soient limitées, il n'existe pas de différence apparente quant à la pharmacocinétique d'évérolimus chez les patients âgés de plus de 65-70 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques : une surveillance étroite des concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de la classification de Child-Pugh), la dose doit être réduite de moitié par rapport à la dose normale lorsque deux des critères suivants s'appliquent : bilirubine > 34 µmol/l (> 2 mg/dl), albumine < 35 g/l (< 3,5 g/dl), INR > 1,3 (allongement du temps de prothrombine > 4 sec). Tout ajustement ultérieur de la posologie doit être basé sur les résultats du suivi des concentrations du médicament (voir rubrique 5.2). L'utilisation d'évérolimus n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh, (voir rubrique 4.4).

Suivi des concentrations thérapeutiques : une surveillance régulière des concentrations d'évérolimus dans le sang total est recommandée. L'analyse de la relation efficacité-exposition et tolérance-exposition a montré, tant en transplantation rénale que cardiaque, une incidence plus faible des rejets aigus confirmés par biopsie chez les patients atteignant des concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total ≥ 3 ng/ml, comparativement aux patients dont les concentrations résiduelles sont inférieures à 3 ng/ml. La limite supérieure de la fourchette thérapeutique recommandée est de 8 ng/ml. Des expositions supérieures à 12 ng/ml n'ont pas été étudiées. Ces fourchettes recommandées pour l'évérolimus ont été déterminées par méthode chromatographique.

Il est particulièrement important de surveiller les concentrations sanguines d'évérolimus chez les patients présentant une insuffisance hépatique, lors de l'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, lors d'un changement de forme pharmaceutique de ciclosporine et/ou lorsque les doses de ciclosporine sont fortement réduites (voir rubrique 4.5). Les concentrations d'évérolimus peuvent être légèrement inférieures après administration du comprimé dispersible.

De façon optimale, les ajustements posologiques de Certican doivent reposer sur des valeurs de concentrations résiduelles obtenues plus de 4-5 jours après une précédente modification de dose. Il existe une interaction de la ciclosporine avec l'évérolimus, et par conséquent, les concentrations d'évérolimus peuvent diminuer en cas d'exposition fortement réduite à la ciclosporine (concentration résiduelle < 50 ng/ml).

Recommandations posologiques pour la ciclosporine en transplantation rénale :

Certican ne doit pas être utilisé au long cours avec des doses standard de ciclosporine. Chez les patients transplantés rénaux traités par Certican, une exposition réduite à la ciclosporine améliore la fonction rénale. Sur la base des données de l'étude A2309, la réduction de l'exposition à la ciclosporine doit être débutée immédiatement après la transplantation avec des concentrations résiduelles dans le sang total comprises dans les fourchettes recommandées suivantes :

Transplantation rénale : Valeurs cibles recommandées pour les concentrations sanguines résiduelles de ciclosporine

Valeurs cibles de ciclosporine C ₀ (ng/ml)	Mois 1	Mois 2-3	Mois 4-5	Mois 6-12
Groupes Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Les valeurs de C₀ et C₂ mesurées sont présentées en rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Avant toute réduction de dose de ciclosporine, il convient de s'assurer que les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total à l'état d'équilibre sont supérieures ou égales à 3 ng/ml .

Les données relatives à l'administration de Certican en traitement d'entretien avec des concentrations résiduelles de ciclosporine inférieures à 50 ng/ml ou des valeurs de C₂ inférieures à 350 ng/ml sont limitées. Au cas où une réduction de l'exposition à la ciclosporine ne peut être envisagée, la poursuite de l'utilisation de Certican doit être reconsidérée.

Recommandations posologiques pour la ciclosporine en transplantation cardiaque :

Chez les patients transplantés cardiaques en traitement d'entretien, la dose de ciclosporine doit être réduite autant que cela est cliniquement possible, afin d'améliorer la fonction rénale. En cas de détérioration progressive de la fonction rénale ou de valeur calculée de la clairance de la créatinine < 60 ml/min, le traitement devra être ajusté. Chez les patients transplantés cardiaques, la dose de ciclosporine peut être établie sur la base des valeurs des concentrations résiduelles de ciclosporine dans le sang. Pour l'expérience clinique avec des concentrations sanguines réduites de ciclosporine, voir rubrique 5.1.

Les données relatives à l'administration de Certican avec des concentrations résiduelles de ciclosporine de 50 à 100 ng/ml après 12 mois sont limitées en transplantation cardiaque.

Avant toute réduction de la dose de ciclosporine, il convient de s'assurer que les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total à l'état d'équilibre sont supérieures ou égales à 3 ng/ml .

4.3. Contre-indications

Non modifié

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conduite de l'immunosuppression :

Lors des essais cliniques, Certican a été administré en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion, du basiliximab et des corticoïdes. L'association de Certican avec d'autres médicaments immunosuppresseurs n'a pas été suffisamment étudiée.

Certican n'a pas été suffisamment étudié chez les patients à haut risque immunologique.

Association avec une induction par thymoglobuline :

Des précautions strictes doivent être prises en cas d'utilisation d'une induction par thymoglobuline (globuline de lapin anti-thymocytes) associée à un protocole immunosuppresseur comprenant du Certican, de la ciclosporine et des corticoïdes. Dans une étude clinique menée chez des patients transplantés cardiaques (étude A2310, voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques), une augmentation de l'incidence des infections graves, dont des infections à issue fatale, a été observée au cours des trois premiers mois suivant la transplantation dans le sous-groupe de patients ayant reçu une induction par thymoglobuline.

Infections opportunistes graves :

Les patients traités par des immunosuppresseurs y compris Certican, présentent un risque accru de développer des infections opportunistes (infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires), dont la néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC. Ces infections sont souvent liées à un degré d'immunosuppression élevé et peuvent être à l'origine de complications graves ou fatales qui doivent être envisagées dans le diagnostic différentiel chez des patients traités par immunosuppresseurs présentant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Des infections à issue fatale et des septicémies ont été rapportées chez des patients traités par Certican (voir rubrique 4.8).

Au cours des essais cliniques réalisés avec Certican, un traitement antibiotique prophylactique de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) était administré pendant les 12 premiers mois suivant la transplantation. Une prophylaxie du cytomégalovirus (CMV) était recommandée pendant 3 mois après la transplantation, en particulier chez les patients présentant un risque élevé d'infection à CMV.

Insuffisance hépatique sévère :

La pharmacocinétique d'évérolimus n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une surveillance étroite des concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Interactions avec des inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A4 :

L'association de Certican et d'inhibiteurs (par exemple kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, tétracycline, ritonavir) ou d'inducteurs (par exemple rifampicine, rifabutine) puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque lié à une interaction potentielle. Une surveillance des concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total est recommandée en cas d'administration concomitante de Certican avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4, ainsi qu'après l'arrêt de leur administration (voir rubrique 4.5).

Lymphomes et autres tumeurs malignes :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, y compris Certican, présentent un risque accru de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble être davantage lié à la durée et à l'intensité de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un médicament donné. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de détecter d'éventuels cancers cutanés. Il doit en outre leur être conseillé de limiter leur exposition au soleil et aux rayons UV et d'utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

Hyperlipidémie :

Chez les patients transplantés, l'utilisation de Certican avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion a été associée à une élévation du cholestérol et des triglycérides sériques pouvant nécessiter un traitement. Les patients traités par Certican doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter une éventuelle hyperlipidémie. Si nécessaire, des mesures telles qu'un régime alimentaire et un traitement par des médicaments hypolipémiants devront être prises (voir rubrique 4.5). Avant toute instauration d'un traitement immunosuppresseur incluant Certican, le rapport bénéfice-risque doit être considéré chez les patients présentant une hyperlipidémie établie. De la même manière, le rapport bénéfice-risque d'un maintien du traitement par Certican doit être réévalué chez les patients présentant une hyperlipidémie réfractaire sévère.

Les patients traités par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et/ou un fibrate doivent être suivis quant à l'apparition possible d'une rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables tels que ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Angio-œdème :

Certican a été associé au développement d'angio-œdèmes. Dans la majorité des cas rapportés, les patients recevaient un traitement concomitant par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

Néphrotoxicité :

L'administration de Certican en association avec des doses standard de ciclosporine augmente le risque d'altération de la fonction rénale. La diminution des doses de ciclosporine est requise lors de l'association avec Certican afin de prévenir l'altération de la fonction rénale.

Une surveillance régulière de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients. Une adaptation appropriée du traitement immunosuppresseur, en particulier une réduction de la dose de ciclosporine, doit être envisagée chez les patients présentant des concentrations élevées de créatinine sérique. Des précautions particulières doivent être prises lors de l'association de Certican avec des médicaments connus pour leur effet délétère sur la fonction rénale.

Protéinurie :

L'administration de Certican en association avec la ciclosporine chez des patients transplantés rénaux *de novo* a été associée à une augmentation de la protéinurie. Le risque est majoré lorsque les concentrations résiduelles d'évérolimus sont élevées.

Chez les patients transplantés rénaux recevant un traitement immunosuppresseur d'entretien comportant un inhibiteur de la calcineurine (ICN) et présentant une protéinurie légère, des cas d'aggravation de la protéinurie ont été rapportés lorsque l'ICN est remplacé par Certican. Une réversibilité a été observée lors de l'arrêt de Certican et de la réintroduction de l'ICN. La sécurité et l'efficacité de la conversion d'un ICN à Certican n'ont pas été établies chez ces patients.

Les patients recevant Certican doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'une protéinurie.

Thrombose du greffon rénal :

Un risque accru de thrombose artérielle et veineuse rénale pouvant entraîner la perte du greffon a été rapporté le plus souvent au cours des 30 premiers jours suivant la transplantation.

Complications de cicatrisation :

Comme les autres inhibiteurs de mTOR, Certican peut altérer la cicatrisation et augmenter la survenue de complications post-opératoires telles que déhiscence de la plaie, collections liquidiennes et infection de la plaie, pouvant nécessiter un geste chirurgical. Parmi ces complications, le lymphocèle est celle la plus fréquemment rapportée chez les patients transplantés rénaux et a tendance à être plus fréquente chez les patients ayant un indice de masse corporelle élevé. La fréquence des épanchements péricardique et pleural est augmentée chez les patients transplantés cardiaques.

Microangiopathie thrombotique/ Purpura thrombopénique thrombotique/Syndrome hémolytique et urémique :

L'administration concomitante de Certican et d'un inhibiteur de la calcineurine (ICN) peut augmenter le risque de microangiopathie thrombotique, de purpura thrombopénique thrombotique ou de syndrome hémolytique et urémique induit par l'ICN.

Vaccination :

Les immunosuppresseurs peuvent modifier la réponse vaccinale; la vaccination au cours des traitements immunosuppresseurs, incluant l'évérolimus, peut s'avérer moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée.

Pneumopathie interstielle/ Pneumopathie non infectieuse :

Un diagnostic de pneumopathie interstielle doit être envisagé chez les patients présentant des symptômes évocateurs de pneumonie infectieuse mais non répondeurs au traitement antibiotique et chez lesquels les causes d'origine infectieuse, néoplasique et autres causes non médicamenteuses ont pu être écartées sur la base d'investigations appropriées.

Des cas de pneumopathie interstielle, d'évolution favorable après l'arrêt du traitement, avec ou sans administration de glucocorticoïdes, ont été rapportés avec Certican (voir rubrique 4.8).

Diabète *de novo* :

Certican augmente le risque de développement d'un diabète après une transplantation. La glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients traités par Certican.

Troubles de la fertilité :

Des cas d'azoospermie et d'oligospermie réversibles ont été décrits dans la littérature chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR. Les études de toxicologie préclinique ayant montré que l'évérolimus peut diminuer la spermatogenèse, l'infertilité masculine doit être prise en compte comme un risque potentiel lors d'un traitement au long cours par Certican.

Risque d'intolérance aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Non modifié

4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables répertoriés ci-dessous est celle observée dans des essais multicentriques, randomisés, contrôlés chez des patients traités par Certican en association avec la ciclosporine et des corticoïdes. Il s'agit de 5 essais en transplantation rénale *de novo* menés chez 2 497 patients et 2 essais en transplantation cardiaque *de novo* menés chez 1531 patients (Population en intention de traiter, voir rubrique 5.1).

Le Tableau 1 présente les effets indésirables observés au cours des essais cliniques de phase III (transplantation rénale et cardiaque) dont la relation de causalité avec Certican est possible ou probable. Sauf mention contraire, ces affections ont été identifiées suite à une incidence accrue dans les essais de phase III chez les patients recevant un protocole immunosuppresseur associant Certican et la ciclosporine comparativement aux patients recevant un protocole à base de ciclosporine sans association à Certican (voir rubrique 5.1). Sa compilation est conforme aux classes standard d'organes du dictionnaire MedDRA.

Les effets indésirables sont présentés selon leur fréquence, définie 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 ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 : Effets indésirables ayant une relation de causalité possible ou probable avec Certican

Appareil	Incidence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infections virales, bactériennes et fongiques, pneumonie, septicémies, infection urinaire
	Peu fréquent	Infection des plaies
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Très fréquent	Leucopénie ¹
	Fréquent	Thrombocytopénie ¹ , anémie ¹ , troubles de la coagulation, purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique
	Peu fréquent	Hémolyse, pancytopénie ⁶
Troubles endocriniens	Peu fréquent	Hypogonadisme masculin (diminution de la testostérone, augmentation de la FSH et de la LH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypercholestérolémie, hyperlipidémie
	Fréquent	Hypertriglycéridémie, diabète <i>de novo</i>
Affections cardiaques	Très fréquent	Epanchement péricardique ²
Troubles vasculaires	Fréquent	Hypertension, lymphocèle ³ , accident thromboembolique veineux, thrombose du greffon ³
	Rare	Vascularite leucocytoclasique ⁶
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très fréquent	Epanchement pleural ²
	Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle
	Rare	Protéïnose alvéolaire
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, nausée, pancréatite, vomissements, stomatite, aphtes buccaux
Troubles hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite, troubles hépatiques, ictère, tests fonctionnels hépatiques anormaux ⁴
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Fréquent	Œdème de Quincke ⁵ , acné, cicatrisation post-opératoire anormale
	Peu fréquent	Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Myalgie
Troubles rénaux et urinaires	Fréquent	Protéïnurie ³
	Peu fréquent	Nécrose tubulaire rénale ³ , pyélonéphrite
Affection des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonction érectile

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Œdème, douleur, retard de cicatrisation
---	----------	---

¹Un effet dose-dépendant ou une incidence significativement plus élevée ont été établis chez les patients recevant 3 mg/jour

²En transplantation cardiaque

³En transplantation rénale, le plus souvent au cours des 30 premiers jours suivant la transplantation

⁴Élévation des γ -GT, SGOT, SGPT

⁵Principalement chez les patients recevant un IEC

⁶Données de post-commercialisation

Les études de toxicologie préclinique ayant montré que l'évérolimus peut diminuer la spermatogénèse, les troubles de la fertilité doivent être considérés comme un risque potentiel du traitement au long cours par Certican. Des cas d'azoospermie et d'oligospermie réversibles ont été décrits dans la littérature chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR.

Dans les essais cliniques contrôlés au cours desquels 2781 patients recevant Certican (1,5 mg ou 3 mg par jour) en association avec d'autres immunosuppresseurs ont été suivis pendant au moins un an, 2,9 % des patients ont développé des cancers, dont 1,2 % des cancers cutanés et 0,40 % un lymphome ou un syndrome lymphoprolifératif.

La survenue des effets indésirables est dépendante du protocole d'immunosuppression (degré et durée). Au cours des études pivots, des élévations de la créatinine sérique ont été observées plus fréquemment chez les patients recevant Certican en association avec une dose standard de ciclosporine sous forme de microémulsion que chez les patients des groupes contrôles. L'incidence globale des effets indésirables a été moins élevée avec une dose réduite de ciclosporine sous forme de microémulsion (voir rubrique 5.1).

Le profil de tolérance de Certican administré en association avec une dose réduite de ciclosporine a été similaire à celui décrit pour les 3 études pivots au cours desquelles une dose standard de ciclosporine était utilisée, à l'exception des élévations de la créatinine sérique, qui étaient moins fréquentes, et des valeurs moyennes et médianes de la créatinine sérique, qui étaient plus basses que dans les études de phase III.

Des cas de pneumopathie interstitielle, incluant une inflammation du parenchyme pulmonaire (pneumonie atypique) et/ou une fibrose d'origine non infectieuse, parfois fatale, sont survenus chez des patients recevant de la rapamycine et ses dérivés, y compris Certican. Le plus souvent, l'évolution a été favorable après l'arrêt du Certican et/ou l'administration de glucocorticoïdes.

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Immunosuppresseurs sélectifs.

Code ATC : L04AA18.

L'évérolimus est un inhibiteur du signal de prolifération qui prévient le rejet d'allogreffes dans les modèles d'allotransplantation de rongeurs et de primates non humains. Il exerce son effet immunosuppresseur en inhibant la prolifération, et par conséquent l'expansion clonale des cellules T activées par un antigène médiée par des interleukines spécifiques de la cellule T, telles que l'interleukine-2 et l'interleukine-15. L'évérolimus inhibe une voie de signalisation intracellulaire qui est déclenchée par la fixation de facteurs de croissance des cellules T à leurs récepteurs respectifs, et qui conduit normalement à la prolifération cellulaire. Le blocage de ce signal par l'évérolimus provoque un blocage des cellules au stade G₁ du cycle cellulaire.

Au niveau moléculaire, l'évérolimus forme un complexe avec la protéine cytoplasmique FKBP-12. En présence d'évérolimus, la phosphorylation stimulée par facteur de croissance de la p70 S6 kinase est inhibée. La phosphorylation de la p70 S6 kinase étant contrôlée par la FRAP (également appelée mTOR), les données expérimentales suggèrent que le complexe évérolimus-FKBP-12 se lie à la FRAP, et par conséquent, interfère avec sa fonction. La FRAP est une protéine régulatrice essentielle qui contrôle le métabolisme, la croissance et la prolifération cellulaire. L'inhibition de la fonction de la FRAP explique par conséquent l'arrêt du cycle cellulaire provoqué par l'évérolimus.

L'évérolimus possède un mode d'action différent de celui de la ciclosporine. Dans des modèles précliniques d'allogreffe, l'association d'évérolimus et de ciclosporine était plus efficace que l'un ou l'autre de ces médicaments utilisé seul.

L'effet de l'évérolimus ne se limite pas aux cellules T. Il inhibe, de manière générale, la prolifération stimulée par facteur de croissance des cellules tant hématopoïétiques que non hématopoïétiques, telles que, par exemple, les cellules musculaires lisses vasculaires. La prolifération stimulée par facteur de croissance de ces cellules musculaires lisses vasculaires, déclenchée par une atteinte des cellules endothéliales et conduisant à la formation d'une néointima, joue un rôle fondamental dans la pathogenèse du rejet chronique. Des études précliniques réalisées avec l'évérolimus ont mis en évidence une inhibition de la formation d'une néointima dans un modèle d'allogreffe de l'aorte du rat.

Études cliniques

Transplantation rénale

Certican a été étudié au cours de deux essais de phase III (B201 et B251) réalisés chez des patients transplantés rénaux *de novo*. Au cours de ces essais, Certican a été administré à des doses fixes de 1,5 mg/jour et de 3 mg/jour, en association avec des doses standard de ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. Le mycophénolate mofétil (MMF) à une dose de 1 g deux fois par jour a été utilisé comme comparateur. Les critères combinés primaires d'évaluation étaient l'échec du traitement à 6 mois (rejet aigu confirmé par biopsie, perte du greffon, décès ou patients perdus de vue) et la perte du greffon, les décès ou patients perdus de vue à 12 mois. Dans ces essais, Certican a globalement démontré une efficacité équivalente à celle du MMF. L'incidence des rejets aigus confirmés par biopsie à 6 mois dans l'étude B201 était respectivement de 21,6 %, 18,2 % et 23,5 % pour les groupes Certican 1,5 mg/jour, Certican 3 mg/jour et MMF. Dans l'étude B251, les incidences étaient respectivement de 17,1 %, 20,1 % et 23,5 % pour les groupes Certican 1,5 mg/jour, Certican 3 mg/jour et MMF.

Une diminution de la fonction du greffon accompagnée d'une élévation de la créatininémie a été observée plus fréquemment chez les sujets recevant Certican en association avec une dose standard de ciclosporine sous forme de microémulsion que chez les patients sous MMF. Cet effet suggère que Certican potentialise la néphrotoxicité de la ciclosporine. Une analyse de la relation concentration médicamenteuse/pharmacodynamie a montré qu'avec une exposition réduite à la ciclosporine, l'efficacité était maintenue sans altération de la fonction rénale dès lors que la concentration sanguine résiduelle d'évérolimus était maintenue au-dessus de 3 ng/ml.

Cette relation a été confirmée dans deux autres études de phase III (A2306 et A2307, qui ont inclus respectivement 237 et 256 patients) évaluant l'efficacité et la tolérance de Certican 1,5 et 3 mg par jour (posologie initiale, les posologies ultérieures étant basées sur une concentration résiduelle cible ≥ 3 ng/ml) en association avec une exposition réduite à la ciclosporine. Dans les deux études, la fonction rénale a été préservée sans compromettre l'efficacité. Cependant, ces études n'incluaient pas de groupe comparateur sans Certican.

Dans l'étude A2309, étude de phase III, multicentrique, en ouvert, contrôlée, 833 patients transplantés rénaux *de novo* ont été traités pendant 12 mois et randomisés dans l'un des trois groupes suivant: un des deux groupes Certican associant des doses différentes de Certican à des doses réduites de ciclosporine ou dans le groupe contrôle associant des doses standard de mycophénolate sodique (MPA) et de ciclosporine. Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par le basiliximab avant la transplantation et 4 jours après. Des corticoïdes étaient administrés si nécessaire après la transplantation.

Dans les deux groupes recevant Certican, les posologies initiales étaient de 1,5 mg/jour et 3 mg/jour en deux prises quotidiennes et étaient modifiées à partir du 5^{ème} jour pour maintenir les concentrations sanguines résiduelles d'évérolimus dans les fourchettes cibles de 3-8 ng/ml et 6-12 ng/ml respectivement. La posologie du mycophénolate sodique était de 1,44 g/jour. Les doses de ciclosporine ont été adaptées pour maintenir les concentrations résiduelles dans les fourchettes cibles présentées dans le tableau 2. Les valeurs mesurées des concentrations sanguines d'évérolimus et de ciclosporine (C0 et C2) sont présentées dans le tableau 3.

Bien que le traitement par Certican à la dose la plus élevée ait été aussi efficace qu'avec la dose plus faible, la tolérance globale a été moins bonne. Le traitement à la dose la plus élevée n'est donc pas recommandé.

La dose recommandée de Certican est la dose la plus faible (voir rubrique 4.2).

Tableau 2 Etude A2309 : Valeurs cibles recommandées pour les concentrations sanguines résiduelles de ciclosporine

Valeurs cibles de ciclosporine C ₀ (ng/ml)	M 1	M 2-3	M 4-5	M 6-12
Groupes Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
Groupe MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Tableau 3 Etude A2309 : Concentrations sanguines résiduelles mesurées de ciclosporine et d'évérolimus

Concentrations résiduelles (ng/ml)	Groupes Certican (ciclosporine à faible dose)				MPA (ciclosporine à dose standard)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	Valeur C0	Valeur C2	Valeur C0	Valeur C2	Valeur C0	Valeur C2
Ciclosporine						
Jour 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Mois 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Mois 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Mois 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Mois 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Mois 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Évérolimus	Valeurs C0 (cible 3-8)		Valeurs C0 (cible 6-12)			
Jour 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Mois 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Mois 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Mois 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Mois 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Mois 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Les chiffres sont des moyennes ± ET des valeurs mesurées, avec C0 = concentration résiduelle, C2 = valeur 2 heures après la prise.

Le critère principal d'efficacité était un critère composite d'échec de traitement (rejet aigu prouvé par biopsie, perte du greffon, décès ou patient perdu de vue). Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Etude A2309 : Critères d'efficacité composite et individuels à 6 et 12 mois (incidence dans la population ITT)

	Certican 1.5 mg N=277 % (n)		Certican 3.0 mg N=279 % (n)		MPA 1.44 g N=277 % (n)	
	M 6	M 12	M 6	M 12	M 6	M 12
Critères composite (critère principal)	19.1 (53)	25.3 (70)	16.8 (47)	21.5 (60)	18.8 (52)	24.2 (67)
Différence en % (Certican – MPA) IC à 95 %	0.4% (-6.2, 6.9)	1.1% (-6.1, 8.3)	-1.9% (-8.3, 4.4)	-2.7% (-9.7, 4.3)	-	-
Critères individuels (critères secondaires)						
Rejets aigus prouvés par biopsie et traités	10.8 (30)	16.2 (45)	10.0 (28)	13.3 (37)	13.7 (38)	17.0 (47)
Pertes du greffon	4.0 (11)	4.3 (12)	3.9 (11)	4.7 (13)	2.9 (8)	3.2 (9)
Décès	2.2 (6)	2.5 (7)	1.8 (5)	3.2 (9)	1.1 (3)	2.2 (6)
Perdus de vue	3.6 (10)	4.3 (12)	2.5 (7)	2.5 (7)	1.8 (5)	3.2 (9)
Critères combinés (critères secondaires)						
Pertes du greffon / Décès	5.8 (16)	6.5 (18)	5.7 (16)	7.5 (21)	4.0 (11)	5.4 (15)

	Certican 1.5 mg N=277 % (n)	Certican 3.0 mg N=279 % (n)	MPA 1.44 g N=277 % (n)
Pertes du greffon / Décès / Perdus de vue	9.4 (26) 10.8 (30)	8.2 (23) 10.0 (28)	5.8 (16) 8.7 (24)

M = mois, IC = intervalle de confiance, la marge de non-infériorité était de 10 %.

Critère composite : rejet aigu prouvé par biopsie et traité (BPAR), perte du greffon, décès ou patient perdu de vue.

Le tableau 5 présente les modifications de la fonction rénale évaluées par le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MDRD.

La protéinurie a été évaluée lors des visites programmées par détermination du rapport protéine/créatinine urinaires sur spot urinaire (voir tableau 6). Un effet dose a été observé, avec une relation entre les niveaux de protéinurie et les concentrations résiduelles d'évérolimus, en particulier pour des valeurs de concentrations résiduelles supérieures à 8 ng/ml.

Les événements indésirables rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant Certican à la dose recommandée (dose la plus faible) par rapport au groupe contrôle MPA sont présentés dans le tableau 1 ci-dessus. Une plus faible incidence des infections virales a été rapportée chez les patients traités par Certican, avec essentiellement des taux plus faibles d'infections à CMV (0,7 % versus 5,95 %) et d'infections à virus BK (1,5 % versus 4,8 %).

Tableau 5 Etude A2309 : Fonction rénale (DFG estimé selon la formule MDRD) au mois 12 (population ITT)

	Certican 1,5 mg N = 277	Certican 3,0 mg N = 279	MPA 1,44 g N = 277
DFG moyen au mois 12 (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Différence des moyennes (évérolimus - MPA)	2,37 (-1,7, 6,4)	-0,89 (-5,0, 3,2)	-
IC à 95 %			-

Imputation des valeurs manquantes de DFG au mois 12 : perte du greffon = 0, décès ou patient perdu de vue pour l'évaluation de la fonction rénale = LOCF1 (dernière observation reportée, approche 1 = fin du traitement (jusqu'au mois 12)).

MDRD : Modification of diet in renal disease

Tableau 6 Etude A2309 : Rapport protéine/créatinine urinaires

		Niveau de la protéinurie (mg/mmol)			
Traitement		normale % (n) (< 3,39)	légère % (n) (3,39 < 33,9)	sub-néphrotique % (n) (33,9 < 339)	néphrotique % (n) (> 339)
Mois 12 (FT)	Certican 1,5 mg	0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
	Certican 3 mg	0,7 (2)	59,2 (164)	33,9 (94)	5,8 (16)
	MPA 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g
FT : fin du traitement (valeur au mois 12 ou dernière observation reportée)

Transplantation cardiaque

Au cours de l'essai de phase III de transplantation cardiaque (B253), Certican 1,5 mg/jour et 3 mg/jour associé à des doses standard de ciclosporine sous forme de microémulsion et aux corticoïdes a été étudié comparativement à l'azathioprine (AZA) à des doses de 1 à 3 mg/kg/jour. Le critère d'évaluation primaire était un critère combiné, comprenant l'incidence du rejet aigu (\geq grade 3A de la classification ISHLT), le rejet aigu associé à des troubles hémodynamiques, la perte du greffon, les décès ou patients perdus de vue à 6, 12 et 24 mois. Les deux doses de Certican ont démontré une supériorité comparativement à l'azathioprine à 6, 12 et 24 mois. L'incidence du rejet aigu confirmé par biopsie (\geq grade 3A de la classification ISHLT) au 6^{ème} mois était respectivement de 27,8 % pour le groupe 1,5 mg/jour, 19 % pour le groupe 3 mg/jour et 41,6 % pour le groupe AZA ($p = 0,003$ pour le groupe 1,5 mg comparé au groupe contrôle et $p < 0,001$ pour le groupe 3 mg comparé au groupe contrôle).

Sur la base des données d'échographie endocoronaire obtenues dans un sous-groupe de patients de l'étude, les deux doses de Certican étaient statistiquement significativement plus efficaces que l'AZA dans la prévention de la maladie coronaire du greffon (définie comme une augmentation $\geq 0,5$ mm de l'épaisseur maximale de l'intima par rapport à la valeur initiale sur au moins une coupe appariée de la séquence automatisée de retrait), reconnue comme un facteur de risque important de perte du greffon à long terme.

Une élévation de la créatininémie a été observée plus fréquemment chez les sujets recevant Certican en association avec une dose standard de ciclosporine sous forme de microémulsion que chez les patients sous azathioprine. Ces résultats montrent que Certican potentialise la néphrotoxicité induite par la ciclosporine.

L'étude A2411 était une étude randomisée, en ouvert, d'une durée de 12 mois, comparant Certican administré en association avec des doses réduites de ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes au mycophénolate mofétil (MMF) associé à des doses standard de ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes chez des patients transplantés cardiaques de novo. Le traitement par Certican était initié à la dose de 1,5 mg/jour puis la dose était ajustée pour maintenir les valeurs cibles des concentrations sanguines résiduelles d'évérolimus entre 3 et 8 ng/ml. Le traitement par MMF était initié à la dose de 1 500 mg deux fois par jour. Les doses de ciclosporine sous forme de microémulsion étaient ajustées pour atteindre les valeurs résiduelles cibles suivantes (ng/ml) :

Concentrations cibles de ciclosporine C0	Mois 1	Mois 2	Mois 3-4	Mois 5-6	Mois 7-12
Groupe Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Groupe MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Les concentrations sanguines réelles mesurées sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7

Etude A2411: valeurs récapitulatives des concentrations sanguines de ciclosporine A* (moyenne \pm DS)

	Groupe Certican (N=91)	Groupe MMF (N=83)
Visite	C0	C0
Jour 4	154 \pm 71 n=79	155 \pm 96 n=74
Mois 1	245 \pm 99 n=76	308 \pm 96 n=71
Mois 3	199 \pm 96 n=70	256 \pm 73 n=70
Mois 6	157 \pm 61 n=73	219 \pm 83 n=67
Mois 9	133 \pm 67 n=72	187 \pm 58 n=64
Mois 12	110 \pm 50 n=68	180 \pm 55 n=64

* Concentration sanguine résiduelle (C0)

Les modifications de la fonction rénale au cours de l'étude sont présentées dans le tableau 8. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 8

Etude A2411: modifications de la clairance de la créatinine au cours de l'étude (patients avec valeurs appariées)				
		Valeur estimée de la clairance de la créatinine (Cockcroft-Gault)* ml/mn		
		Valeur initiale Moyenne (± DS)	Valeur aux différents temps d'évaluation Moyenne (± DS)	Différence entre les groupes Moyenne (IC 95%)
Mois 1	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1 ; 3,4)
Mois 6	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6 ; 2,9)
Mois 12	Certican (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	(-11,2 ; 7,5)

* patients avec des valeurs lors des 2 évaluations concernées

Tableau 9

Etude A2411: efficacité (population en ITT)			
Critère d'efficacité	Certican n=92	MMF n=84	Différence Moyenne (IC 95%)
A 6 mois			
Taux de rejets aigus confirmés par biopsie de grade ≥3A selon la classification de l'ISHLT	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7.8 (-20.3 ; 4,7)
Critère composite d'efficacité*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8.6 (-22.5 ; 5,2)
A 12 mois			
Taux de rejets aigus confirmés par biopsie de grade ≥3A selon la classification de l'ISHLT	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6.9 (-19.9 ; 6,1)
Critère composite d'efficacité*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9.1 (-23.3 ; 5,2)
Décès ou perte de greffon/retransplantation	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

* Critère composite d'efficacité: rejets aigus de grade ≥3A, rejet aigu avec retentissement hémodynamique, pertes de greffon, décès ou perdus de vue.

L'étude A2310 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, d'une durée de 24 mois, comparant deux protocoles immunosuppresseurs associant Certican et ciclosporine à dose réduite *versus* un protocole standard associant du mycophénolate mofétil (MMF) et de la ciclosporine. L'utilisation d'un traitement d'induction était fonction du centre d'étude (pas d'induction ou basiliximab ou thymoglobuline). Tous les patients ont reçu des corticoïdes.

Les posologies initiales dans les groupes recevant Certican étaient de 1,5 mg/jour et 3 mg/jour puis étaient ajustées pour maintenir les concentrations sanguines résiduelles d'évérolimus dans les fourchettes cibles de 3-8 ng/ml et 6-12 ng/ml respectivement. La posologie de MMF était de 3 g/jour. Les posologies de ciclosporine ciblaient les mêmes concentrations sanguines résiduelles que dans l'étude A2411. Les concentrations sanguines d'évérolimus et de ciclosporine sont présentées dans le tableau 10.

Le recrutement dans le groupe recevant Certican à la posologie la plus élevée a été arrêté prématurément en raison d'un taux accru de décès de causes infectieuses et cardiovasculaires survenant dans les 90 premiers jours après la randomisation.

Tableau 10

A2310 : Concentrations sanguines résiduelles mesurées de ciclosporine (CsA) et d'évérolimus			
Visite	Certican 1,5 mg/CsA à dose réduite N = 279		MMF 3 g/CsA à dose standard N = 268
	évérolimus (C ₀ ng/ml)		ciclosporine (C ₀ ng/ml)
Jour 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Mois 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Mois 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Mois 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Mois 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Mois 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Les chiffres sont des moyennes (Ecart Type) des valeurs mesurées des C₀ = concentration résiduelle

Les résultats d'efficacité à 12 mois sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11

A2310 : Taux d'incidence des critères d'efficacité par groupe de traitement (population ITT – analyse à 12 mois)		
	Certican 1,5mg N = 279 n (%)	MMF N = 271 n (%)
Critères d'efficacité		
Principal : critère composite d'efficacité	99 (35,1)	91 (33,6)
- Rejet aigu avec retentissement hémodynamique	11 (3,9)	7 (2,6)
- Rejet aigu confirmé par biopsie de grade ≥ 3A selon la classification de l'ISHLT	63 (22,3)	67 (24,7)
- Décès	22 (7,8)	13 (4,8)
- Perte de greffon / retransplantation	4 (1,4)	5 (1,8)
- Perdus de vue	9 (3,2)	10 (3,7)

Critère composite d'efficacité : épisodes de rejet aigu confirmé par biopsie (BPAR) de grade ≥ 3A selon la classification de l'ISHLT, rejet aigu avec retentissement hémodynamique, perte de greffon / retransplantation, décès ou perdus de vue.

Le taux de mortalité plus élevé dans le groupe Certican par rapport au groupe MMF est principalement dû à l'augmentation de la mortalité par infection au cours des 3 premiers mois chez les patients du groupe Certican recevant un traitement d'induction par thymoglobuline. Le déséquilibre de mortalité dans le sous-groupe thymoglobuline a été particulièrement marqué chez les patients hospitalisés sous assistance ventriculaire gauche avant la transplantation (voir rubrique 4.4).

La fonction rénale au cours de l'étude A2310, évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MDRD, a été inférieure de 5,5 ml/min/1,73 m² (IC 97,5 % : -10,9 ; -0,2) dans le groupe recevant évérolimus à la dose de 1,5 mg au mois 12.

Cette différence a principalement été observée dans les centres dans lesquels les taux moyens de ciclosporine ont été similaires tout au long de l'étude chez les patients recevant Certican et chez les patients randomisés dans le groupe témoin. Ce résultat souligne l'importance de réduire les taux de ciclosporine en cas d'association avec l'évérolimus, comme indiqué dans le tableau ci-dessous (voir également rubrique 4.2) :

Valeurs cibles de ciclosporine C0	M 1	M 2	M 3-4	M 5-6	M 7-12
Groupe Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Groupe MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Par ailleurs, cette différence est principalement due à la différence développée au cours du premier mois post-transplantation, lorsque les patients sont encore dans un état hémodynamique instable, perturbant potentiellement l'analyse de la fonction rénale. Par la suite, la diminution du DFG entre le mois 1 et le mois 12 a été significativement plus faible dans le groupe évérolimus que dans le groupe témoin (-6,4 ml/min *versus* -13,7 ml/min, *p* = 0,002).

La protéinurie, exprimée par le rapport protéine/créatinine urinaires mesuré sur échantillon d'urine, avait tendance à être plus élevée chez les patients traités par Certican. Des valeurs sub-néphrotiques ont été observées chez 22 % des patients recevant Certican comparativement aux patients recevant le MMF (8,6 %).

Des taux néphrotiques ont également été rapportés (0,8 %), ce qui correspond à 2 patients dans chaque groupe de traitement (voir rubrique 4.4).

Les événements indésirables observés dans le groupe recevant l'évérolimus à la dose de 1,5 mg dans l'étude A2310 sont cohérents avec les effets indésirables présentés dans le tableau 1. Une plus faible incidence d'infections virales a été rapportée chez les patients traités par Certican comparativement aux patients traités par MMF, avec principalement un taux plus faible d'infections à CMV (7,2 % *versus* 19,4 %).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : après administration orale, les concentrations maximales d'évérolimus sont atteintes en 1 à 2 h après l'administration. Chez les patients transplantés, les concentrations sanguines d'évérolimus sont proportionnelles à la dose sur l'intervalle de doses allant de 0,25 à 15 mg. La biodisponibilité relative du comprimé dispersible comparée à celle du comprimé est de 0,90 (IC à 90 % du rapport des AUC : 0,76-1,07).

Effet de la nourriture : la C_{max} et l'AUC d'évérolimus sont réduites respectivement de 60 % et de 16 % lors de l'administration des comprimés avec un repas riche en graisses. Afin de minimiser la variabilité, Certican doit être pris soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas.

Distribution : le rapport sang-plasma d'évérolimus est dépendant de la concentration (de 17 % à 73 % sur l'intervalle de 5 à 5.000 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 74 % chez les sujets sains et les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Le volume de distribution associé à la phase terminale (V_{z/F}) chez les transplantés rénaux en traitement d'entretien est de 342 ± 107 l.

Métabolisme : l'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine-P. Les principales voies métaboliques identifiées chez l'homme sont les mono-hydroxylations et les O-déalkylations. Deux métabolites principaux sont formés par l'hydrolyse du cycle lactone. L'évérolimus est le composé principal circulant dans le sang. Aucun des principaux métabolites n'est susceptible de contribuer de façon significative à l'activité immunosuppressive de l'évérolimus.

Excrétion : après administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarqué chez des patients transplantés recevant de la ciclosporine, la majorité (80 %) de la radioactivité a été retrouvée dans les fécès, et seule une quantité minime (5 %) a été excrétée dans les urines. La molécule mère n'a été détectée ni dans les urines ni dans les fécès.

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre : la pharmacocinétique a été comparable chez les patients transplantés rénaux et cardiaques recevant de l'évérolimus deux fois par jour simultanément à la ciclosporine sous forme de microémulsion. L'état d'équilibre est atteint au 4^{ème} jour avec un facteur d'accumulation des concentrations sanguines de 2 à 3 comparativement à l'exposition après la première dose. Le T_{max} est atteint en 1 à 2 h après l'administration. Pour des doses de 0,75 et 1,5 mg deux fois par jour, la C_{max} est en moyenne de 11,1 ± 4,6 et 20,3 ± 8,0 ng/ml et l'AUC de 75 ± 31 et 131 ± 59 ng.h/ml. Les concentrations sanguines résiduelles pré-dose (C_{min}) sont en moyenne respectivement de 4,1 ± 2,1 et 7,1 ± 4,6 ng/ml pour des doses de 0,75 et 1,5 mg deux fois par jour. L'exposition à l'évérolimus reste stable dans le temps au cours de la première année suivant la transplantation. La C_{min} est significativement corrélée à l'AUC, avec un coefficient de corrélation compris entre 0,86 et 0,94. Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale (CL/F) est de 8,8 l/h (variation inter-patient 27 %) et le volume de distribution central (V_{c/F}) est de 110 l (variation inter-patient 36 %). La variabilité résiduelle des concentrations sanguines est de 31 %. La demi-vie d'élimination est de 28 ± 7 h.

Insuffisance hépatique : chez 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'AUC de l'évérolimus a été augmentée en moyenne d'un facteur 2 comparativement à celle de 8 sujets sains. L'AUC a été corrélée de façon positive avec la concentration de bilirubine sérique et avec l'allongement du temps de prothrombine, et de façon négative avec la concentration d'albumine sérique. L'AUC de l'évérolimus avait tendance à être plus élevée que celle des sujets sains lorsque la bilirubine était > 34 µmol/l, l'INR > 1,3 (allongement du temps de prothrombine > 4 sec), et/ou la concentration d'albumine < 35 g/l. L'impact d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'a pas été évalué, mais il est probable que l'effet sur l'AUC de l'évérolimus soit d'une importance égale ou supérieure à celui d'une insuffisance modérée. Voir rubrique 4.2.

Insuffisance rénale : une insuffisance rénale post-transplantation (Cl_{cr} 11 - 107 ml/min) n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique de l'évérolimus.

Enfants : la CL/F de l'évérolimus a augmenté de façon linéaire avec l'âge des patients (1 à 16 ans), la surface corporelle (0,49 à 1,92 m²) et le poids (11 à 77 kg). La CL/F à l'état d'équilibre était de 10,2 ± 3,0 l/h/m² et la demi-vie d'élimination était de 30 ± 11 h. Dix-neuf patients pédiatriques transplantés rénaux *de novo* (1 à 16 ans) ont reçu des comprimés dispersibles de Certican à une dose de 0,8 mg/m² (maximum 1,5 mg) deux fois par jour avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion. Une AUC de l'évérolimus de 87 ± 27 ng.h/ml, similaire à celle des patients adultes recevant 0,75 mg deux fois par jour, a été observée. Les concentrations minimales à l'état d'équilibre étaient de 4,4 ± 1,7 ng/ml.

Sujets âgés : une diminution limitée, de 0,33 % par an, de la CL orale de l'évérolimus a été estimée chez les adultes (intervalle d'âge étudié 16 à 70 ans). Aucune adaptation posologique n'apparaît nécessaire.

Race : sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale (CL/F) est en moyenne de 20 % plus élevée chez les patients transplantés de race noire. Voir rubrique 4.2.

Relation exposition-réponse : une relation a été établie entre la concentration résiduelle moyenne d'évérolimus au cours des 6 premiers mois suivant la transplantation et l'incidence du rejet aigu confirmé par biopsie et des thrombocytopenies chez les patients transplantés rénaux et cardiaques. (Voir Tableau 12 ci-dessous).

Tableau 12

Transplantation rénale :					
Concentration résiduelle (ng/ml)	≤ 3,4	3,5 - 4,5	4,6 - 5,7	5,8 – 7,7	7,8 - 15,0
Absence de rejet	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Thrombocytopenie (<100 x 10 ⁹ /l)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %

Transplantation cardiaque :					
Concentration résiduelle (ng/ml)	≤ 3,5	3,6 - 5,3	5,4 - 7,3	7,4 – 10,2	10,3 - 21,8
Absence de rejet	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Thrombocytopenie (<75 x 10 ⁹ /l)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE CERTICAN 0,25 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CERTICAN 0,25 mg, comprimé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Non modifié

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Non modifié

Interactions avec d'autres médicaments

Non modifié

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié.

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE CERTICAN 0,25 mg, comprimé ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, CERTICAN 0,25 mg, comprimé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Comme Certican est pris en association avec d'autres médicaments, les effets indésirables ne peuvent pas toujours être directement attribués avec certitude à Certican lui-même.

Effets indésirables nécessitant une consultation médicale sans délai :

- inflammation des poumons,
- infections,
- réactions allergiques,
- microangiopathie thrombotique,

Si vous développez l'un des effets indésirables suivants :

- troubles respiratoires/pulmonaires persistants ou s'aggravant comme une toux, des difficultés à respirer ou une respiration sifflante,
- fièvre, malaise, douleur abdominale ou dans la poitrine, frissons, sensation de brûlure en urinant,
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge,
- apparition spontanée de bleus ou de saignement sans cause apparente,
- difficultés à avaler,
- éruptions,
- douleur, chaleur anormale, gonflement ou suintement dans la région opérée.

Vous devez arrêter de prendre Certican et **en parler immédiatement à votre médecin.**

Les effets secondaires suivants ont été rapportés :

Effets secondaires très fréquents (*susceptibles de toucher plus de 10 patients sur 100*) : excès de graisses (lipides) dans le sang et diminution du nombre des globules blancs entraînant un risque d'infection plus élevé, épanchement de liquide dans le sac entourant le cœur pouvant, s'il est important, diminuer sa capacité à pomper le sang et épanchement de liquide dans les poumons et dans la cavité thoracique pouvant, s'il est important, vous rendre essoufflé.

Effets secondaires fréquents (*susceptibles de toucher de 1 à 10 patients sur 100*) : infections (par exemple infections pulmonaires, infections urinaires, infections fongiques ou infections généralisées), diminution des globules rouges et des plaquettes dans le sang, troubles de la coagulation, atteinte du rein avec diminution des plaquettes et des globules rouges dans le sang associée ou non à des rougeurs de la peau (syndrome hémolytique et urémique / purpura thrombocytopénique), diarrhées, nausées, vomissements, douleurs de l'estomac (abdominales), inflammation du pancréas, douleur, accumulation de liquide dans les tissus, obstruction d'un vaisseau sanguin par un caillot de sang (thrombose), obstruction d'un vaisseau sanguin du rein par un caillot de sang pouvant entraîner la perte du greffon apparaissant le plus souvent dans les 30 jours suivant la greffe rénale, hypertension, poche de liquide lymphatique, acné, mauvaise cicatrisation des plaies, urticaire et autres symptômes de réaction allergique (œdème de Quincke), apparition d'un diabète (taux élevé de sucre dans le sang), irritations de la bouche, protéines dans les urines, impuissance.

Effets secondaires peu fréquents (*susceptibles de toucher de 1 à 10 patients sur 1 000*) : douleurs musculaires, éruptions cutanées, infections des plaies, destruction des globules rouges, diminution du nombre de cellules sanguines (les symptômes peuvent inclure une sensation de faiblesse, des bleus et des infections fréquentes), diminution des taux de testostérone, inflammation des poumons, inflammation du foie, jaunisse, résultats anormaux des tests hépatiques, insuffisance rénale et inflammation des reins.

Rare (*susceptibles de toucher moins de 10 et plus de 1 patients sur 10 000*) :

Accumulation anormale de protéines dans les poumons (les symptômes peuvent inclure une toux sèche persistante, une fatigue et une difficulté à respirer), inflammation des vaisseaux sanguins.

En outre, il est possible que certains effets indésirables surviennent sans que vous les ressentiez, comme des résultats anormaux d'examens de laboratoire, notamment ceux des tests de la fonction rénale. Par conséquent, au cours de votre traitement par Certican, votre médecin réalisera des examens sanguins afin de détecter d'éventuelles modifications de la fonction rénale.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER CERTICAN 0,25 mg, comprimé ?

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié