

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

Transplantations rénale et cardiaque

Certican est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. En transplantation rénale et cardiaque, Certican doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes.

Transplantation hépatique

Certican est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique. En transplantation hépatique, Certican doit être utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes.

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 de l'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 posologie de 1 mg deux fois par jour est recommandée pour la population de patients transplantés hépatiques, la dose initiale devant être administrée environ 4 semaines 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 ou que le tacrolimus, 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 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 transplantés rénaux 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 de l'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 de l'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 de l'évérolimus dans le sang total est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques. La dose doit être réduite à environ deux tiers de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh), à environ la moitié de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification de Child-Pugh) et à environ un tiers de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh). Tout ajustement ultérieur de la posologie doit être basé sur les résultats du suivi des concentrations du médicament (voir rubrique 5.2). La dose de Certican une fois réduite doit être arrondie au dosage du comprimé disponible le plus proche comme présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 Réduction de la dose de Certican chez les patients insuffisants hépatiques

	Fonction hépatique normale	Insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh)	Insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification de Child-Pugh)	Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh)
Transplantations rénale et cardiaque	0,75 mg deux fois par jour	0,5 mg deux fois par jour	0,5 mg deux fois par jour	0,25 mg deux fois par jour
Transplantation hépatique	1 mg deux fois par jour	0,75 mg deux fois par jour	0,5 mg deux fois par jour	0,5 mg deux fois par jour

Suivi des concentrations thérapeutiques : une surveillance régulière des concentrations de l'évérolimus dans le sang total est recommandée. L'analyse de la relation efficacité-exposition et tolérance-exposition a montré, en transplantation rénale, cardiaque et hépatique, une incidence plus faible des rejets aigus confirmés par biopsie chez les patients atteignant des concentrations résiduelles de l'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 de l'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 de l'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 de l'évérolimus peuvent diminuer en cas d'exposition fortement réduite à la ciclosporine (concentration résiduelle < 50 ng/ml).

Il est préférable que les concentrations résiduelles de l'évérolimus chez les patients insuffisants hépatiques soient dans la limite supérieure de l'intervalle des taux d'exposition de 3-8 ng/ml.

Après initiation du traitement ou après ajustement de la dose, une surveillance doit être effectuée tous les 4 à 5 jours jusqu'à ce que 2 mesures consécutives des concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus montrent leur stabilisation. En effet, la demi-vie prolongée de l'évérolimus chez les patients insuffisants hépatiques retarde le délai d'atteinte de l'état d'équilibre (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les ajustements posologiques doivent reposer sur des concentrations résiduelles sanguines de l'évérolimus stables.

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 C₀ (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 de l'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 de l'évérolimus dans le sang total à l'état d'équilibre sont supérieures ou égales à 3 ng/ml.

Recommandations posologiques pour le tacrolimus en transplantation hépatique :

Chez les patients transplantés hépatiques, l'exposition au tacrolimus doit être réduite afin de minimiser la toxicité rénale liée à l'inhibiteur de la calcineurine. La réduction de la dose de tacrolimus doit être initiée environ 3 semaines après le début de l'association avec Certican et doit être établie sur la base de concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus (C₀) comprises dans l'intervalle 3-5 ng/ml. Dans un essai clinique contrôlé, l'arrêt total du tacrolimus a été associé à un risque accru de rejets aigus.

Dans les essais cliniques contrôlés, Certican n'a pas été évalué avec des doses standard (non réduites) de tacrolimus.

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, ou avec du tacrolimus 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), 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 prophylactique antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) et du cytomégalovirus (CMV) était recommandé à la suite de la transplantation, en particulier chez les patients présentant un risque élevé d'infections opportunistes.

Insuffisance hépatique :

Une surveillance étroite des concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus (C0) et un ajustement de la dose de l'évérolimus sont recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

En raison de la demi-vie prolongée de l'évérolimus chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2), un suivi des concentrations thérapeutiques de l'évérolimus doit être effectué après initiation du traitement ou ajustement de la dose et ce jusqu'à obtention de concentrations stables.

Interactions avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale :

Une attention particulière doit être portée lorsque Certican est pris en association avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et ayant un index thérapeutique étroit en raison du risque d'interactions médicamenteuses. Si Certican est pris avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et ayant un index thérapeutique étroit (par exemple pimozide, terféndine, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle), le patient doit être surveillé afin de détecter la survenue d'effets indésirables décrits dans le résumé des caractéristiques du produit du substrat du CYP3A4 administré par voie orale (voir rubrique 4.5).

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 de l'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 ou du tacrolimus 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).

Évérolimus et altération de la fonction rénale induite par les inhibiteurs de la calcineurine :

Chez les patients transplantés rénaux et cardiaques, 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 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.

Dans une étude chez des patients transplantés hépatiques, l'utilisation concomitante de Certican et du tacrolimus à dose réduite n'a pas été associée à une dégradation de la fonction rénale comparativement au tacrolimus à dose standard.

Une surveillance régulière de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients. 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 un inhibiteur de la calcineurine chez des patients transplantés a été associée à une augmentation de la protéinurie. Le risque est majoré lorsque les concentrations résiduelles de l'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 et la fréquence des hernies incisionnelles est augmentée chez les patients transplantés hépatiques.

Microangiopathie thrombotique/ Purpura thrombopénique thrombotique/Syndrôme 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 syndrôme 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, généralement d'évolution favorable après l'arrêt du traitement, avec ou sans administration de glucocorticoïdes, ont été rapportés avec Certican. Cependant, des cas à issue fatale ont également été rapportés (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

L'évérolimus est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 dans le foie et, également en partie, au niveau de la paroi intestinale. L'évérolimus est également un substrat de la glycoprotéine-P (PgP), pompe servant à l'excrétion de nombreux médicaments. Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus absorbé par voie systémique peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4 et/ou la glycoprotéine-P. Un traitement concomitant par des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandé. Les inhibiteurs de la glycoprotéine-P peuvent diminuer l'élimination de l'évérolimus au niveau des cellules intestinales et en augmenter les concentrations sanguines. *In vitro*, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et du CYP2D6, pouvant potentiellement augmenter les concentrations des médicaments éliminés par ces enzymes. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises en cas d'administration concomitante de l'évérolimus avec des substrats du 3A4 et du 2D6 possédant un index thérapeutique étroit. Toutes les études d'interaction *in vivo* ont été réalisées sans administration concomitante de ciclosporine.

- + **Ciclosporine** (inhibiteur du CYP3A4 et de la PgP) : la biodisponibilité de l'évérolimus est significativement augmentée par l'administration concomitante de ciclosporine. Au cours d'une étude à dose unique chez des volontaires sains, la ciclosporine sous forme de microémulsion (Néoral) a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) de l'évérolimus de 168 % (46 %-365 %) et de sa C_{max} de 82 % (25 %-158 %), comparativement à l'administration de l'évérolimus seul. Une adaptation de la dose de l'évérolimus peut être nécessaire en cas de modification de la dose de ciclosporine (voir rubrique 4.2). Chez les patients transplantés rénaux et cardiaques recevant de la ciclosporine sous forme de microémulsion, Certican a eu une influence cliniquement mineure sur la pharmacocinétique de la ciclosporine.
- + **Rifampicine** (inducteur du CYP3A4) : le traitement préalable de sujets sains par des doses répétées de rifampicine suivies d'une dose unique de Certican a augmenté la clairance de l'évérolimus approximativement d'un facteur 3 et diminué respectivement la C_{max} et l'AUC de l'évérolimus de 58 % et 63 %. L'association de Certican avec la rifampicine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
- + **Atorvastatine** (substrat du CYP3A4) et **pravastatine** (substrat de la PgP) : l'administration d'une dose unique de Certican avec de l'atorvastatine ou de la pravastatine chez des volontaires sains n'a pas montré d'influence sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la pravastatine ou de l'évérolimus, ni d'influence cliniquement pertinente sur l'activité biologique de l'HMG-CoA réductase. Cependant, ces résultats ne sont pas extrapolables aux autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Les patients doivent être suivis quant à l'apparition d'une rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables tels que ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Substrats du CYP3A4 administrés par voie orale

Une étude d'interactions chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante d'une dose orale de midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, avec de l'évérolimus entraîne une augmentation de 25% de la C_{max} et de 30% de l'AUC du midazolam. Cet effet est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4 intestinal par l'évérolimus. Ainsi l'évérolimus peut moduler la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale de façon concomitante. Cependant, un effet clinique significatif sur l'exposition aux substrats du CYP3A4 administrés par voie systémique n'est pas attendu. Si l'évérolimus est pris avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et ayant un index thérapeutique étroit (par exemple pimozide, terfénaïne, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle), le patient doit être surveillé afin de détecter la survenue d'effets indésirables décrits dans le résumé des caractéristiques du produit du substrat du CYP3A4 administré par voie orale.

Autres interactions possibles : les inhibiteurs modérés du CYP3A4 et de la PgP peuvent augmenter les concentrations sanguines de l'évérolimus (par exemple, *agents antifongiques* : fluconazole ; *antibiotiques de la famille des macrolides* : érythromycine ; *inhibiteurs calciques* : vérapamil, nicardipine, diltiazem ; *antiprotéases* : nelfinavir, indinavir, amprénavir). Les inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme de l'évérolimus et en diminuer les concentrations sanguines (par exemple, millepertuis (*Hypericum perforatum*), *anticonvulsivants* : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne ; *antiviraux anti-VIH* : efavirenz, névirapine).

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse modifient l'activité du cytochrome P450 et de la PgP et doivent par conséquent être évités.

+ **Vaccination** : les immunosuppresseurs peuvent modifier la réponse vaccinale; la vaccination au cours d'un traitement par Certican peut s'avérer moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée.

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Certican chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, notamment une *embryo/fœtototoxicité* (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Certican ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par Certican, ainsi qu'au cours des 8 semaines suivant l'arrêt du traitement.

L'excrétion de l'évérolimus dans le lait maternel n'est pas connue. Les études chez l'animal, ont montré que l'évérolimus et/ou ses métabolites passaient dans le lait des rates allaitantes. Par conséquent, les femmes traitées par Certican ne doivent pas allaiter.

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 issue d'analyses à 12 mois de l'incidence des événements rapportés au cours d'études cliniques multicentriques, randomisées, contrôlées, étudiant Certican en association avec des inhibiteurs de la calcineurine (ICN) et des corticoïdes chez des patients transplantés. Tous les essais sauf deux (chez des patients transplantés rénaux) comportaient un bras de traitement standard à base d'ICN, sans Certican. Certican en association avec la ciclosporine a été étudié au cours de 5 essais en transplantation rénale menés chez 2 497 patients et 3 essais en transplantation cardiaque menés chez 1531 patients (population en intention de traiter, voir rubrique 5.1).

Certican en association avec du tacrolimus, a été étudié au cours d'un essai qui incluait 719 patients transplantés hépatiques (population en intention de traiter, voir rubrique 5.1).

Le Tableau 2 présente les effets indésirables observés au cours des essais cliniques de phase III 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 comparant les patients traités par Certican à ceux recevant un protocole standard ne comportant pas Certican (voir rubrique 5.1). Sauf mention contraire, le profil de tolérance est relativement cohérent quel que soit l'organe transplanté. 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 2 Effets indésirables ayant une relation de causalité possible ou probable avec Certican

Appareil	Incidence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infections (virales, bactériennes, fongiques), infections des voies aériennes supérieures
	Fréquent	Sepsis, infections urinaires, infections des voies aériennes inférieures, infections des plaies
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Très fréquent	Leucopénie ¹
	Fréquent	Thrombocytopénie ¹ , pancytopénie ^{6,8} , anémie ¹ , troubles de la coagulation, purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique
	Peu fréquent	Hémolyse
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	Hyperlipidémie (cholestérol et triglycérides), diabète sucré <i>de novo</i> ⁹
Affections cardiaques	Très fréquent	Epanchement péricardique ²
Troubles vasculaires	Très fréquent	Hypertension
	Fréquent	Lymphocèle ³ , accident thrombo-embolique veineux, thrombose du greffon ³
	Rare	Vascularite leucocytoclasique ⁶
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très fréquent	Epanchement pleural ²
	Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle
	Rare	Protéinose alvéolaire
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent	Douleur abdominale ⁹
	Fréquent	Diarrhée, nausée, pancréatite, vomissements, stomatite, aphtes buccaux, douleur oropharyngée
Troubles hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite, troubles hépatiques, ictère
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	Protéinurie
	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	Très fréquent	Œdème périphérique, hernie incisionnelle ⁷
	Fréquent	Douleur, retard de cicatrisation
Investigations	Fréquent	Anomalie des enzymes hépatiques ^{4,8}

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

⁷En transplantation hépatique

⁸Peu fréquent en transplantation rénale et cardiaque

⁹Fréquent en transplantation rénale et cardiaque

Les études de toxicologie préclinique ayant montré que l'évérolimus peut diminuer la spermatogenèse, 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 3256 patients recevant Certican en association avec d'autres immunosuppresseurs ont été suivis pendant au moins un an, 3,1 % des patients ont développé des cancers, dont 1,0 % des cancers cutanés et 0,60 % un lymphome ou un syndrome lymphoprolifératif.

La survenue des effets indésirables est dépendante du protocole d'immunosuppression (degré et durée). Dans les études pivots associant Certican à la ciclosporine, 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. Cependant, des cas à issue fatale ont également été rapportés.

4.9. Surdosage

Au cours des études réalisées chez l'animal, l'évérolimus a fait preuve d'un faible potentiel de toxicité aiguë. Aucun décès ou toxicité sévère n'a été observé après l'administration de doses orales uniques de 2.000 mg/kg (essai limite) tant chez la souris que chez le rat.

Les cas signalés de surdosage chez l'homme sont extrêmement limités, puisqu'il n'y a eu qu'un seul cas d'ingestion accidentelle de 1,5 mg de l'évérolimus chez un enfant âgé de 2 ans chez lequel aucun événement indésirable n'a été observé. Des doses uniques allant jusqu'à 25 mg ont été administrées chez des patients transplantés avec une tolérance aiguë acceptable.

Des soins généraux de réanimation doivent être instaurés dans tous les cas de surdosage.

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'allogreffe 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 de l'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 de l'évérolimus et de la 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 de l'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 \geq 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 de l'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 3. Les valeurs mesurées des concentrations sanguines de l'évérolimus et de ciclosporine (C0 et C2) sont présentées dans le tableau 4.

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 3 Etude A2309 : Valeurs cibles recommandées pour les concentrations sanguines résiduelles de la 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 4 Etude A2309 : Concentrations sanguines résiduelles mesurées de la ciclosporine et de l'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	
Ciclosporine	Valeur C0	Valeur C2	Valeur C0	Valeur C2	Valeur C0	Valeur C2
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 5.

Tableau 5 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 % (<i>Certican – MPA</i>)	0.4%	1.1%	-1.9%	-2.7%	-	-
IC à 95 %	(-6.2, 6.9)	(-6.1, 8.3)	(-8.3, 4.4)	(-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)
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 6 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 7). Un effet dose a été observé, avec une relation entre les niveaux de protéinurie et les concentrations résiduelles de l'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 2 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 6 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	-0,89	-
IC à 95 %	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	-
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 7 Etude A2309 : Rapport protéine/créatinine urinaires

		Niveau de la protéinurie (mg/mmol)			
		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 de l'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 8.

Tableau 8 Etude A2411: valeurs récapitulatives des concentrations sanguines de ciclosporine* (moyenne ±DS)

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

* Concentration sanguine résiduelle (C0)

Les modifications de la fonction rénale au cours de l'étude sont présentées dans le tableau 9. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 9 Etude A2411: modifications de la clairance de la créatinine au cours de l'étude (patients avec valeurs appariées)

		Clairance de la créatinine estimée (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) MMF (n=78)	73,8 (± 27,8) 77,4 (± 32,6)	68,5 (± 31,5) 79,4 (± 36,0)	-7,3 (-18,1 ; 3,4)
Mois 6	Certican (n=83) MMF (n=72)	74,4 (± 28,2) 76,0 (± 31,8)	65,4 (± 24,7) 72,4 (± 26,4)	-5,0 (-13,6 ; 2,9)
Mois 12	Certican (n=71) MMF (n=71)	74,8 (± 28,3) 76,2 (± 32,1)	68,7 (± 27,7) 71,9 (± 30,0)	-1,8 (-11,2 ; 7,5)

* patients avec des valeurs lors des 2 évaluations concernées

Tableau 10 Etude A2411: efficacité – taux d'événements (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 $\geq 3A$, 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 la 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 de l'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 de l'évérolimus et de ciclosporine sont présentées dans le tableau 11.

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 11 A2310 : Concentrations sanguines résiduelles mesurées de la ciclosporine (CsA) et de l'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)	ciclosporine (C ₀ ng/ml)	évérolimus (C ₀ ng/ml)
Jour 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)	247 (91)
Mois 1	5,2 (2,4)	209 (86)	245 (90)	202 (72)
Mois 3	5,4 (2,6)	117 (77)	176 (64)	102 (48)
Mois 6	5,7 (2,3)			
Mois 9	5,5 (2,2)			
Mois 12	5,4 (2,0)			

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 12.

Tableau 12 A2310 : taux d'incidence des critères d'efficacité par groupe de traitement (population ITT – analyse à 12 mois)

	Certican 1,5mg N = 279	MMF N = 271
Critères d'efficacité	n (%)	n (%)
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 $\geq 3A$ 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 $\geq 3A$ 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 de l'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 2. 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 %).

Transplantation hépatique

Dans l'étude de phase III (H2304) menée chez des adultes transplantés hépatiques, les patients ont été traités avec du tacrolimus dose réduite et Certican 1,0 mg deux fois par jour initié 4 semaines après la transplantation, et ont été étudiés comparativement à une exposition standard au tacrolimus. La dose de Certican a été ajustée afin de maintenir les concentrations résiduelles sanguines de l'évérolimus dans l'intervalle cible de 3-8 ng/ml pour le bras Certican + tacrolimus réduit. Dans ce bras, les doses de tacrolimus ont par la suite été ajustées pour atteindre des concentrations résiduelles comprises dans l'intervalle cible de 3-5 ng/ml jusqu'à 12 mois.

Au total, l'analyse à 12 mois a montré que l'incidence du critère composite (RAPB traité, perte du greffon ou décès) était plus faible dans le bras Certican + tacrolimus réduit (6,7%) par rapport au bras contrôle tacrolimus (9,7%), ce qui a été confirmé par les résultats observés à 24 mois (voir tableau 13).

Les résultats des composants individuels du critère composite sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 13 Etude H2304 : Comparaison des groupes de traitement concernant les taux d'incidence du critère primaire d'efficacité par la méthode de Kaplan-Meier (population ITT – analyse à 12 et 24 mois)

Statistiques	EVR + TAC réduit n=245		TAC contrôle n=243	
	12 mois	24 mois	12 mois	24 mois
Nombre d'échecs de traitement (critère composite d'efficacité : RAPBt*, perte du greffon ou décès) entre la randomisation et les 12 ^{ème} et 24 ^{ème} mois	16	24	23	29
Estimation KM de l'incidence du taux d'échecs de traitement (critère composite d'efficacité : RAPBt*, perte du greffon ou décès) aux 12 ^{ème} et 24 ^{ème} mois	6,7%	10,3 %	9,7%	12,5 %
Différence dans les estimations KM (vs. contrôle)	-3,0%	-2,2 %		
IC 97,5% de la différence	(-8,7 %, 2,6 %)	(-8,8 %, 4,4 %)		
Valeur de p du test Z (évérolimus+TAC réduit - contrôle = 0) (test de non différence)	0,230	0,452		
Valeur de p du test Z (évérolimus+TAC réduit - contrôle $\geq 0,12$) (test de non-infériorité)	<0,001	<0,001		

*RAPBt = rejet aigu prouvé par biopsie traité

Tableau 14 Etude H2304 : Comparaison des groupes de traitement en termes de taux d'incidence des critères d'efficacité secondaires (population ITT – analyse à 12 et 24 mois)

Critères secondaires d'efficacité	EVR/ TAC réduit N=245 n (%)	TAC contrôle N=243 n (%)	Différence de risque (IC 95%)	p*
Perte du greffon				
12 mois	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
24 mois	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8 % (-3,2, 4,7)	0,661
Décès				
12 mois	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
24 mois	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8 % (-3,7, 5,2)	0,701
RAPB ¹				
12 mois	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
24 mois	14 (6,1)	30 (13,3)	- 7,2 % (-13,5, -0,9)	0,010
RAPBt ²				
12 mois	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
24 mois	11 (4,8)	18 (7,7)	- 2,9 % (-7,9,2,2)	0,203

1. RAPB = Rejet aigu confirmé par biopsie ; 2. RAPBt = Rejet aigu confirmé par biopsie traité.

*Toutes les valeurs de p issues de tests bilatéraux ont été comparées au seuil de significativité de 0,05.

La comparaison entre les groupes de traitement en termes d'évolution du DFG estimé (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] depuis la randomisation (30^{ème} jour) jusqu'au 12^{ème} mois a montré une supériorité sur la fonction rénale pour le bras Certican + tacrolimus réduit (voir tableau 15).

Tableau 15 Etude H2304 : Comparaison entre les groupes de traitement en termes de DFG estimé (MDRD 4) à 12 mois (population ITT – analyse à 12 et 24 mois)

Différence par rapport au bras standard						
Traitement	N	Moyenne des moindres carrés (Erreur standard)	Différence des moyennes des moindres carrés (Erreur standard)	IC 97.5%	p (1)	p (2)
EVR + TAC réduit						
12 mois	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001
24 mois	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	<0,0001	0,0018
TAC contrôle						
12 mois	243	-10,73 (1,54)				
24 mois	243	-14,60 (1,54)				

La moyenne des moindres carrés, l'intervalle de confiance de 97,5%, et les valeurs de p sont issus d'un modèle ANCOVA incluant les traitements et le statut VHC comme facteurs, et le DFG estimé à la baseline en covariable.

p (1): Test de non-infériorité avec marge NI = -6 ml/min/1,73m², au seuil de significativité unilatéral de 0,0125.

p (2): Test de supériorité au seuil de significativité bilatéral de 0,025.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : après administration orale, les concentrations maximales de l'évérolimus sont atteintes en 1 à 2 h après l'administration. Chez les patients transplantés, les concentrations sanguines de l'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 de l'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 de l'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 de l'évérolimus radiomarqué chez des patients transplantés recevant de la ciclosporine, la majorité (80 %) de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces, et seule une quantité minimale (5 %) a été excrétée dans les urines. La molécule mère n'a été détectée ni dans les urines ni dans les fèces.

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 : Par rapport à l'AUC de l'évérolimus chez des sujets présentant une fonction hépatique normale, l'AUC moyenne chez 6 patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) était 1,6 fois plus élevée ; dans deux groupes de 8 et 9 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) étudiés indépendamment, l'AUC moyenne était respectivement 2,1 fois et 3,3 fois plus élevée ; et chez 6 patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), l'AUC moyenne était 3,6 fois plus élevée. Les demi-vies moyennes étaient de 52, 59 et 78 heures chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère. Les demi-vies prolongées retardent l'atteinte de l'état d'équilibre de l'évérolimus dans le sang.

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 de l'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 16).

Chez les patients transplantés hépatiques, la relation entre les concentrations résiduelles moyennes de l'évérolimus et l'incidence de rejet aigu confirmé par biopsie est moins bien définie. Aucune corrélation entre une exposition plus élevée à l'évérolimus et la survenue d'effets indésirables comme une thrombocytopenie n'a été observée (voir tableau 16).

Tableau 16 Relations exposition-réponse avec l'évérolimus chez les patients transplantés**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 %
Thrombocytopénie (<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 %
Thrombocytopénie (<75 x 10 ⁹ /l)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %

Transplantation hépatique :

Concentration résiduelle (ng/ml)	≤ 3	3-8	≥ 8
Absence de RAPB traité	88%	98%	92%
Thrombocytopénie (≤75 x 10 ⁹ /l)	35%	13%	18%

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique de l'évérolimus a été évalué chez la souris, le rat, le porc miniature, 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, et uniquement chez le rat, les poumons (prolifération de macrophages alvéolaires) et les yeux (opacités au niveau des fibres antérieures du cristallin). Des modifications mineures ont été observées au niveau du rein chez le rat (exacerbation liée à l'âge de lipofuscine au niveau de l'épithélium tubulaire) et chez la souris (aggravation de lésions préexistantes). Aucune indication de néphrotoxicité n'a été mise en évidence chez le singe ou le porc miniature.

Des maladies spontanées concomitantes (myocardite chronique chez le rat, infection par le virus Coxsackie dans le plasma et le cœur chez le singe, infestation par les coccidies du tractus gastro-intestinal chez le porc miniature, lésions cutanées chez la souris et le singe) ont semblé être exacerbées par le traitement par l'évérolimus. Ces effets ont été généralement observés pour 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 plus faibles en raison d'une distribution tissulaire importante.

L'association de la ciclosporine à l'évérolimus a entraîné une exposition systémique à l'évérolimus plus élevée et une toxicité accrue. Il n'est pas apparu de nouvel organe cible chez le rat. Chez le singe, des hémorragies et une artérite touchant plusieurs organes ont été observés.

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. En outre, la motilité et le nombre de spermatozoïdes ainsi que les taux de testostérone plasmatiques ont été diminués à des doses de 5 mg/kg qui correspondent aux niveaux d'exposition thérapeutique et qui ont entraîné une baisse de la fertilité des mâles. Ces altérations ont été réversibles. La fertilité des femelles n'a pas été affectée, mais l'évérolimus a franchi la barrière placentaire et s'est avéré toxique pour le fœtus. Chez le rat, l'évérolimus a provoqué une embryofœtotoxicité qui s'est manifestée sous la forme d'une mortalité et d'une réduction du poids du fœtus, pour des niveaux d'exposition systémique inférieurs aux niveaux thérapeutiques. L'incidence des modifications et des malformations du squelette à des doses de 0,3 et 0,9 mg/kg (par exemple, fissure sternale) a été augmentée. Chez le lapin, l'embryotoxicité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives.

Les études de génotoxicité comprenant les critères de jugement pertinents n'ont révélé aucune évidence d'activité clastogène ou mutagène. L'administration de l'évérolimus jusqu'à 2 ans n'a révélé aucun potentiel oncogène chez la souris et le rat jusqu'aux doses les plus élevées, correspondant respectivement à 8,6 et 0,3 fois l'exposition clinique estimée chez l'homme.

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 MARCHÉ

Non modifié

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

Non modifié

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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 MARCHE

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

Certican appartient à la classe de médicaments connus sous le nom d'immunosuppresseurs. Il est utilisé pour empêcher le système de défense de votre organisme de rejeter le rein, le cœur ou le foie qui vous a été transplanté. Certican est utilisé en association avec d'autres médicaments, comme la ciclosporine sous forme de microémulsion en cas de transplantation rénale ou cardiaque, ou le tacrolimus en cas de transplantation hépatique et les corticoïdes.

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

Faites attention avec CERTICAN 0,25 mg, comprimé :

- Les médicaments qui inhibent le système immunitaire comme Certican, réduisent la capacité de votre organisme à lutter contre les infections. Il est recommandé que vous consultiez votre médecin ou votre centre de transplantation en cas de fièvre, malaise ou de symptômes comme la toux, une sensation de brûlure sévère ou persistante durant plusieurs jours quand vous urinez, ou en cas de signes de confusion, de troubles de la parole, de perte de mémoire, de maux de tête, de troubles visuels et de crises convulsives dans le contexte d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Si vous avez eu récemment une opération chirurgicale importante, ou si vous avez encore une plaie non cicatrisée suite à une opération chirurgicale, il se peut que Certican augmente le risque de troubles de la cicatrisation des plaies.
- Les médicaments qui inhibent le système immunitaire comme Certican augmentent le risque de développer des cancers, en particulier les cancers de la peau et du système lymphoïde. Par conséquent, vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons UV en portant des vêtements suffisamment protecteurs et en appliquant fréquemment une crème solaire à indice de protection élevé.
- Votre médecin surveillera attentivement votre fonction rénale et votre taux de lipides (graisses) et de sucre dans le sang ainsi que la quantité de protéines dans vos urines.
- Si vous souffrez d'un problème hépatique, quel qu'il soit, ou si vous avez eu une maladie susceptible d'avoir atteint votre foie, veuillez en informer votre médecin car il pourrait être nécessaire de modifier la dose de Certican qui vous est administrée.
- Si vous ressentez des symptômes respiratoires (par exemple toux, difficulté à respirer ou respiration sifflante), parlez-en à votre médecin. Votre médecin décidera si vous devez poursuivre le traitement par

Certican, et si oui de quelle manière, et/ou si vous devez recevoir d'autres médicaments pour soigner ces troubles.

- Certican peut diminuer la production de sperme chez les hommes et de ce fait réduire la capacité à concevoir des enfants. Cet effet est généralement réversible. Les hommes désirant avoir des enfants doivent discuter de leur traitement avec leur médecin.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Certains médicaments sont susceptibles de modifier les effets de Certican. En particulier, il est très important d'informer votre médecin si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- Médicaments immunosuppresseurs autres que la ciclosporine sous forme de microémulsion, le tacrolimus ou les corticoïdes.
- Antibiotiques tels que rifampicine, rifabutine, clarithromycine, érythromycine ou télithromycine.
- Antiviraux tels que ritonavir, efavirenz, névirapine utilisés dans le traitement du SIDA, nelfinavir, indinavir ou amprénavir.
- Antifongiques tels que voriconazole, fluconazole, kétoconazole ou itraconazole,
- Anticonvulsivants utilisés pour le traitement de l'épilepsie tels que phénytoïne, phénobarbital ou carbamazépine.
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou des problèmes cardiaques tels que vérapamil, nicardipine ou diltiazem.
- Médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol dans le sang tels qu'atorvastatine, pravastatine ou les fibrates.
- Médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives aiguës, ou utilisés en tant que sédatif avant ou pendant une opération chirurgicale ou autres procédures médicales, tel que le midazolam.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), plante médicinale utilisée pour le traitement de la dépression.
- Si vous devez être vacciné, demandez d'abord conseil à votre médecin.

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

Votre médecin déterminera précisément la dose de Certican que vous devez prendre et à quel moment vous devez la prendre.

Prenez toujours Certican exactement comme vous l'a indiqué votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose habituelle initiale est de 1,5 mg par jour en cas de transplantation rénale ou cardiaque et 2,0 mg par jour en cas de transplantation hépatique, à prendre généralement en 2 doses séparées, une dose le matin et une dose le soir.

Certican doit être pris uniquement par voie orale.

N'écrasez pas les comprimés : avalez les comprimés avec un verre d'eau.

Prenez les comprimés de Certican en même temps que la ciclosporine sous forme de microémulsion en cas de transplantations rénale ou cardiaque et en même temps que le tacrolimus en cas de transplantation hépatique.

La première dose doit être prise dès que possible après une transplantation rénale ou cardiaque et environ quatre semaines après une transplantation hépatique.

Ne passez pas de Certican comprimés à Certican comprimés dispersibles sans l'avis de votre médecin.

Surveillance durant votre traitement par Certican

Il est possible que votre dose soit adaptée par votre médecin, en fonction de la quantité de Certican dans le sang et de la façon dont vous répondez au traitement. Votre médecin aura besoin de faire réaliser régulièrement des tests sanguins afin de mesurer les taux d'évérolimus et de ciclosporine dans votre sang. Votre médecin surveillera également attentivement votre fonction rénale, votre taux de lipides (graisses) et de sucre dans le sang ainsi que la quantité de protéines dans vos urines.

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

Si vous arrêtez de prendre CERTICAN 0,25 mg, comprimé :

N'arrêtez en aucun cas de prendre votre médicament, sauf si votre médecin vous dit de le faire. Votre traitement durera aussi longtemps que vous aurez besoin d'un traitement immunosuppresseur pour éviter de rejeter l'organe qui vous a été transplanté. L'arrêt de votre traitement par Certican peut accroître le risque de rejet de l'organe qui vous a été transplanté.

Personnes âgées (de 65 ans et plus)

L'expérience de l'administration de Certican chez les personnes âgées est limitée.

Enfants (âgés de 2 à 17 ans)

L'utilisation de Certican chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans n'est pas recommandée car l'expérience liée à l'utilisation de Certican est insuffisante dans cette population.

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,
- fièvre et ecchymoses sous la peau qui peuvent apparaître comme des points rouges, avec ou sans fatigue inexplicable, confusion, jaunissement de la peau ou des yeux, diminution du débit urinaire (microangiopathie thrombotique, syndrome hémolytique et urémique).

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*) :

- infections (infections virales, bactériennes et fongiques),
- infections des voies aériennes supérieures, telles qu'inflammation du pharynx et rhume,
- excès de graisses (lipides, cholestérol et triglycérides) dans le sang,
- 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,
- épanchement de liquide dans les poumons et dans la cavité thoracique pouvant, s'il est important, vous rendre essoufflé,
- apparition d'un diabète (taux élevé de sucre dans le sang),
- hypertension artérielle,
- douleur de l'estomac (abdominale),
- accumulation de liquide dans les tissus,
- hernie au niveau de l'incision faite pour l'opération chirurgicale.

Effets secondaires fréquents (*susceptibles de toucher de 1 à 10 patients sur 100*) :

- infections urinaires, infections généralisées,
- infections des plaies,
- infections des voies aériennes inférieures telles qu'infections pulmonaires,
- 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 thrombocytopenique),
- diarrhées,
- nausées,
- vomissements,
- inflammation du pancréas,
- douleur,
- douleur dans les oreilles, le nez ou la gorge,
- 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,
- diminution du nombre de cellules sanguines (les symptômes peuvent inclure une sensation de faiblesse, des ecchymoses et des infections fréquentes),
- poche de liquide lymphatique,
- acné,
- mauvaise cicatrisation des plaies,
- urticaire et autres symptômes de réaction allergique (œdème de Quincke),
- 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,

- destruction des globules rouges,
- diminution des taux de testostérone,
- inflammation des poumons,
- inflammation du foie,
- jaunisse,
- résultats anormaux des tests hépatiques,
- insuffisance rénale,
- 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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié