

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Évérolimus..... 0,25 mg
pour un comprimé.

Excipients à effet notable :

Chaque comprimé contient 2 mg de lactose monohydraté et 51 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé marbré, rond, plat, à bords biseautés, de couleur blanche à jaunâtre (6 mm de diamètre), avec la mention "C" gravée sur une face et "NVR" sur l'autre.

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 de l'évérolimus.

Posologie

Adultes

La posologie initiale recommandée pour la population générale de patients transplantés rénaux et cardiaques est de 0,75 mg deux fois par jour co-administré avec de la ciclosporine, à débuter dès que possible après la transplantation.

La posologie de 1 mg deux fois par jour co-administré avec du tacrolimus est recommandée pour la population de patients transplantés hépatiques, la dose initiale devant être administrée environ 4 semaines après la transplantation.

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*).

Populations particulières

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

L'utilisation de techniques de dosage ayant des caractéristiques de performance adéquates pour de faibles concentrations de ciclosporine ou de tacrolimus est recommandée. 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 recommandée de la fourchette thérapeutique 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 méthodes chromatographiques.

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.

Idéalement, 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 entre la ciclosporine et 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 :

Tableau 2 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).

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 cibles 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.

Mode d'administration

Certican est réservé à la voie orale.

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).

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).

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 jiroveci (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 ou inducteurs puissants du CYP3A4 :

L'association de Certican et d'inhibiteurs (par exemple kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, téli-thromycine, ritonavir) ou d'inducteurs (par exemple rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne) 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 déceler 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 fibraté 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 sans Certican associé.

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/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.

Vaccinations :

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 interstitielle/ Pneumopathie non infectieuse :

Un diagnostic de pneumopathie interstitielle 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 interstitielle, 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 un inhibiteur mixte du CYP2D6. Toutes les études d'interaction *in vivo* ont été réalisées sans administration concomitante de ciclosporine.

Tableau 3 Effets des autres substances actives sur l'évérolimus

Substances actives par interaction	Interaction – Modifications de AUC/C _{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants de CYP3A4/PgP		
Kétoconazole	AUC ↑15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/PgP n'est pas recommandée à moins que le bénéfice l'emporte sur le risque.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Non étudiée. Une augmentation importante des concentrations de l'évérolimus est attendue.	
Télithromycine, clarithromycine		
Néfazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibiteurs modérés de CYP3A4/PgP		
Erythromycine	AUC ↑4,4 fois (intervalle 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 fois (intervalle 0,9-3,5)	Les concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total doivent être surveillées en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4/PgP et après leur arrêt.
Imatinib	AUC ↑3,7 fois C _{max} ↑2,2 fois	
Vérapamil	AUC ↑3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	La prudence s'impose lorsque l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP ne peut être évitée.
Ciclosporine orale	AUC ↑2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Diltiazem, nicardipine		
Dronédarone	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Amprenavir, fosamprenavir	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Jus de pampleousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue (variation élevée des effets).	L'association doit être évitée.

Inducteurs puissants et modérés de CYP3A4		
Rifampicine	AUC ↓63 % (intervalle 0-80 %) Cmax ↓58 % (intervalle 10-70 %)	L'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée à moins que le bénéfice l'emporte sur le risque.
Rifabutine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Carbamazépine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Phénytoïne	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Phénobarbital	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	Les concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total doivent être surveillées en cas d'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et après leur arrêt.
Efavirenz, nevirapine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Millepertuis (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Non étudiée. Diminution importante de l'exposition attendue.	Les préparations contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées pendant un traitement par everolimus.

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

Octréotide

L'administration concomitante de l'évérolimus (10 mg/jour) avec l'octréotide L.P a augmenté la C_{min} de l'octréotide avec un ratio des moyennes géométriques (évérolim/ placebo) de 1,47 fois.

Ciclosporine

Chez les patients transplantés rénaux et cardiaques recevant de la ciclosporine sous forme de microémulsion, Certican a eu une influence clinique mineure sur la pharmacocinétique de la ciclosporine.

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

En fonction des résultats des études in vitro, au vu des concentrations systémiques obtenues avec des doses journalières de 10 mg par voie orale, l'inhibition de la PgP, du CYP3A4 et du CYP2D6 est peu vraisemblable. Toutefois, l'inhibition du CYP3A4 et de la PgP dans l'intestin ne peut être exclue. Une étude d'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 Cmax 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, 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.

Vaccinations

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.

Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été conduites que chez des adultes.

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

Non modifié

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs. Code ATC : L04AA18.

Mécanisme d'action

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 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.

Données d'efficacité et de sécurité 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 6. Les valeurs mesurées des concentrations sanguines de l'évérolimus et de ciclosporine (C_0 et C_2) sont présentées dans le tableau 7.

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 6 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 7 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	<i>C₀</i>	<i>C2</i>	<i>C₀</i>	<i>C2</i>	<i>C₀</i>	<i>C2</i>
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 <i>C₀</i> (cible 3-8)		Valeurs <i>C₀</i> (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 8.

Tableau 8 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</i> – <i>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 (BPAP), perte du greffon, décès ou patient perdu de vue.

Le tableau 9 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 10). 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 C_{min} 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 4. 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 9 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 10 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 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 concentrations résiduelles cibles suivantes (ng/ml) :

Tableau 11 Concentrations résiduelles cibles de ciclosporine par mois

Concentrations cibles de ciclosporine C ₀		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 12.

Tableau 12 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 13. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 13 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)	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 14 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 ≥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 15.

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 15 Etude 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)		
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 16.

Tableau 16 Etude A2310 : taux d'incidence des critères d'efficacité par groupe de traitement (population ITT – analyse à 12 mois)

Critères d'efficacité	Certican 1,5mg N = 279	MMF N = 271
	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 ≥ 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 (BPAP) 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 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 concentrations moyennes 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 17 (voir également rubrique 4.2) :

Tableau 17 Concentrations résiduelles cibles de ciclosporine par mois

Valeurs cibles de ciclosporine C ₀	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 4. 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 au cours des 12 mois.

Seulement 2,6 % des participants de l'étude H2304 était de race noire. Ainsi, cette étude ne fournit que des données limitées sur l'efficacité et la sécurité d'emploi dans cette population (voir rubrique 4.2).

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 18).

Les résultats des composants individuels du critère composite sont présentés dans le tableau 19.

Tableau 18 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 ≥ 0,12) (test de non-infériorité)	<0,001	<0,001		

*RAPBt = rejet aigu prouvé par biopsie traité

Tableau 19 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 20).

Tableau 20 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 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.

Biotransformation

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine-P. Après administration orale, il s'agit du composé principal circulant dans le sang chez l'homme. Six métabolites principaux de l'évérolimus ont été identifiés dans le sang chez l'homme, incluant trois métabolites monohydroxylés, deux produits à cycle ouvert formés par hydrolyse et un conjugué phosphatidylcholine de l'évérolimus. Ces métabolites ont également été identifiés chez les espèces animales utilisées dans les études de toxicité et ils ont présenté une activité 100 fois plus faible environ que celle de l'évérolimus lui-même. Par conséquent, l'évérolimus est considéré comme responsable de la majorité de l'activité pharmacologique globale.

Élimination

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 fécès, 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 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.

Populations particulières

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 des concentrations sanguines d'évérolimus.

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.

Population pédiatrique

Quatorze patients pédiatriques transplantés rénaux de *novo* (âgés de 2 à 16 ans) ont reçu des comprimés dispersibles de Certican à une dose initiale de 0,8 mg/m² (maximum 1,5 mg) deux fois par jour avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion. Les posologies étaient par la suite individualisées avec un suivi des concentrations afin de maintenir des concentrations sanguines résiduelles pré-dose d'évérolimus ≥ 3 ng/ml. A l'état d'équilibre les concentrations résiduelles d'évérolimus étaient de 6,2±2,4 ng/ml, la C_{max} de 18,2±5,5 ng/ml et l'AUC de 118±28 ng.h/ml, comparables à celles des patients adultes ciblant des concentrations sanguines résiduelles pré-dose similaires. Chez les patients pédiatriques, la CL/F à l'état d'équilibre était de 7,1±1,71 l/h/m² et la demi-vie d'élimination était de 30 ± 11 h.

Sujets âgés

Une diminution limitée, de 0,33 % par an, de la clairance 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 21).

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 21).

Tableau 21 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 %
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 %

Transplantation hépatique :

Concentration résiduelle (ng/ml)	≤ 3	3-8	≥ 8
Absence de RAPB traité	88%	98%	92%
Thrombocytopenie (≤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 concentrations systémiques équivalentes ou supérieures 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 d'exposition 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

Butylhydroxytoluène (E321)
Stéarate de magnésium (E470 B)
Lactose monohydraté
Hypromellose Type 2910
Crospovidone Type A
Lactose anhydre

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

50, 60, 100 ou 250 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/ Aluminium/PVC).

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

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

- 34009 364 110 7 4 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/Aluminium/PVC).
- 34009 364 111 3 5 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/Aluminium/PVC).
- 34009 364 113 6 4 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/Aluminium/PVC).
- 34009 565 506 5 4 : 250 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/Aluminium/PVC).

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

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

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

Ne prenez jamais CERTICAN 0,25 mg, comprimé :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'évérolimus ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés à la rubrique 6.
- si vous êtes allergique (hypersensible) au sirolimus.

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

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 :

- infections,
- inflammation des poumons,
- réactions allergiques,
- fièvre et ecchymoses sous la peau qui peuvent apparaître comme des points rouges, avec ou sans fatigue inexpliquée, 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, sensation de malaise général, douleur abdominale ou dans la poitrine, frissons, sensation de brûlure en urinant,
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge,
- difficultés à avaler,
- apparition spontanée de bleus ou de saignement sans cause apparente,
- 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 (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) :

- infections (infections virales, bactériennes et fongiques),
- infections des voies aériennes inférieures telles qu'infections pulmonaires, incluant pneumonie,

- infections des voies aériennes supérieures, telles qu'inflammation du pharynx et rhume,
- infections urinaires,
- anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang),
- diminution du nombre des globules blancs entraînant un risque d'infection plus élevé, diminution du nombre de plaquettes dans le sang, pouvant conduire à des saignements et/ou des ecchymoses (« bleus »),
- excès de graisses (lipides, cholestérol et triglycérides) dans le sang,
- apparition d'un diabète (taux élevé de sucre dans le sang),
- diminution des taux de potassium dans le sang,
- anxiété,
- troubles du sommeil (insomnie),
- maux de tête,
- épanchement de liquide dans le sac entourant le cœur pouvant, s'il est important, diminuer sa capacité à pomper le sang,
- augmentation de la pression artérielle (hypertension artérielle),
- thrombose veineuse (obstruction d'une veine par un caillot de sang),
- épanchement de liquide dans les poumons et dans la cavité thoracique pouvant, s'il est important, vous rendre essoufflé,
- toux,
- essoufflement,
- diarrhées,
- nausées,
- vomissements,
- douleur de l'estomac (abdominale),
- douleur généralisée,
- fièvre,
- accumulation de liquide dans les tissus,
- mauvaise cicatrisation des plaies.

Effets secondaires fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- infections généralisées,
- infections des plaies,
- cancers et tumeurs bénignes,
- cancer de la peau,
- 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),
- destruction des globules rouges,
- diminution des globules rouges et des plaquettes dans le sang,
- augmentation du rythme cardiaque,
- saignements du nez,
- diminution du nombre de cellules sanguines (les symptômes peuvent inclure une sensation de faiblesse, des ecchymoses et des infections fréquentes),
- 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,
- troubles de la coagulation,
- poche de liquide lymphatique,
- douleur dans la bouche ou la gorge,
- inflammation du pancréas,
- irritations de la bouche,
- acné,
- urticaire et autres symptômes de réaction allergique, tels que gonflement du visage ou de la gorge (œdème de Quincke),
- éruptions cutanées,
- douleurs articulaires,
- douleurs musculaires,
- protéines dans les urines,
- troubles de la fonction rénale,
- impuissance,
- hernie au niveau de l'incision faite pour l'opération chirurgicale,
- résultats anormaux des tests hépatiques.

Effets secondaires peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- cancers du tissu lymphatique (lymphome/syndrome lymphoprolifératif post-transplantation),
- diminution des taux de testostérone,
- inflammation des poumons,
- inflammation du foie,
- jaunisse.

Autres effets indésirables :

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez un petit nombre de patients, mais leur fréquence exacte est indéterminée :

- 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,
- éruption cutanée sévère avec gonflement de la peau.

Si vous ressentez un de ces effets, **informez-en votre médecin**.

En outre, il est possible que certains effets indésirables surviennent sans que vous les ressentiez, comme des résultats anormaux d'examen 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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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

Qu'est-ce que CERTICAN 0,25 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous la forme de comprimés de 6 mm marbrés, ronds, plats, à bords biseautés, de couleur blanche à jaunâtre, avec la mention "C" gravée sur une face et "NVR" sur l'autre.

Les comprimés de Certican sont fournis dans des boîtes contenant 50, 60, 100 ou 250 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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