

## 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 adultes 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.

###### **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 débiter 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*

Les données chez les enfants et les adolescents sont insuffisantes pour pouvoir recommander l'utilisation de Certican en transplantation rénale (voir rubriques 5.1 et 5.2) et aucune recommandation de posologie ne peut être faite. Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques, Certican ne doit pas être utilisé (voir rubrique 5.1).

### *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**

	<b>Fonction hépatique normale</b>	<b>Insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh)</b>	<b>Insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification de Child-Pugh)</b>	<b>Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh)</b>
<b>Transplantations rénale et cardiaque</b>	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
<b>Transplantation hépatique</b>	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  $\geq 3$  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 <sub>0</sub> (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 C<sub>0</sub> et C<sub>2</sub> 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 C<sub>2</sub> 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 (C<sub>0</sub>) 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**

Non modifié

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

Non modifié

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

Non modifié

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

Non modifié

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **a) Résumé du profil de sécurité**

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 adultes 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 (dont 2 essais avec des groupes contrôles sans Certican) 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).

Les événements indésirables les plus fréquents sont : infections, anémie, hyperlipidémie, diabète sucré *de novo*, insomnie, céphalées, hypertension, toux, constipation, nausées, œdème périphérique, retard de cicatrisation (incluant épanchement pleural et péricardique).

La survenue des événements indésirables est dépendante du protocole d'immunosuppression (degré et durée). Dans les études 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 événements 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.

b) Résumé tabulé des effets indésirables

Le Tableau 4 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, ou suite à une incidence identique dans le cas où l'événement est un effet indésirable connu du MPA, le comparateur, en transplantation rénale et cardiaque (voir rubrique 5.1). Sauf mention contraire, le profil de tolérance est relativement cohérent quel que soit l'organe transplanté. La compilation est conforme aux classes de système 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 4 : Effets indésirables ayant une relation de causalité possible ou probable avec Certican**

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Incidence	Effet indésirable
<b>Infections et infestations</b>	Très fréquent	Infections (virales, bactériennes, fongiques), infections des voies aériennes supérieures, infections des voies aériennes inférieures et des poumons (incluant pneumonie) <sup>1</sup> , infections urinaires <sup>2</sup> .
	Fréquent	Sepsis, infections des plaies
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>	Fréquent	Tumeurs malignes ou non précisées, tumeurs cutanées malignes ou non précisées
	Peu fréquent	Lymphomes/ syndrome lymphoprolifératif post-greffe (SLPG)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent	Leucopénie, anémie/érythropénie, thrombocytopénie <sup>1</sup>
	Fréquent	Pancytopénie microangiopathies thrombotiques (incluant purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique)
<b>Affections endocriniennes</b>	Peu fréquent	Hypogonadisme masculin (diminution de la testostérone, augmentation de la FSH et de la LH)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Très fréquent	Hyperlipidémie (cholestérol et triglycérides), diabète sucré <i>de novo</i> , hypokaliémie
<b>Affections psychiatriques</b>	Très fréquent	Insomnie, anxiété
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent	Céphalées
<b>Affections cardiaques</b>	Très fréquent	Epanchement péricardique <sup>3</sup>
	Fréquent	Tachycardie
<b>Affections vasculaires</b>	Très fréquent	Hypertension, accident thrombo-embolique veineux
	Fréquent	Lymphocèle <sup>4</sup> , épistaxis, thrombose du greffon rénal
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Très fréquent	Epanchement pleural <sup>1</sup> , toux <sup>1</sup> , dyspnée <sup>1</sup>
	Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle <sup>5</sup>

<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements
	Fréquent	Pancréatite, stomatite/aphtes buccaux, douleur oropharyngée
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Peu fréquent	Hépatite non infectieuse, ictère
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Fréquent	Angio-oedème <sup>6</sup> , acné, éruption cutanée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Fréquent	Myalgie, arthralgie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Fréquent	Protéinurie <sup>2</sup> , nécrose tubulaire rénale <sup>7</sup>
<b>Affection des organes de reproduction et du sein</b>	Fréquent	Dysfonction érectile
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Œdème périphérique, douleur, retard de cicatrisation, pyrexie
	Fréquent	Hernie incisionnelle
<b>Investigations</b>	Fréquent	Anomalie des enzymes hépatiques <sup>8</sup>

<sup>1</sup> Fréquent en transplantation rénale et hépatique

<sup>2</sup> Fréquent en transplantation cardiaque et hépatique

<sup>3</sup> En transplantation cardiaque

<sup>4</sup> En transplantation rénale et cardiaque

<sup>5</sup> Une recherche SMQ (Standardised MedDRA Queries) des pneumopathies interstitielles dans les essais cliniques a permis d'évaluer leur fréquence. Cette recherche élargie incluait également les cas causés par des événements liés comme par exemple les infections. La catégorie de fréquence présentée dans ce tableau est basée sur une revue médicale des cas connus.

<sup>6</sup> Principalement chez les patients recevant un IEC de façon concomitante

<sup>7</sup> En transplantation rénale

<sup>8</sup> Élévation des  $\gamma$ -GT, SGOT, SGPT

### c) Description d'effets indésirables sélectionnés

Les études de toxicologie préclinique ayant montré que l'évérolimus peut diminuer la spermatogenèse, les troubles de la fertilité chez l'homme 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.

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.

### d) Effets indésirables issus de la notification spontanée depuis la commercialisation

Les effets indésirables ci-dessous sont issus de données recueillies depuis la commercialisation de Certican par les notifications spontanées et les revues de la littérature. Ces effets ayant été rapportés de façon spontanée et étant issus d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ; par conséquent la fréquence est considérée comme « indéterminée ». Les effets indésirables sont listés conformément aux classes de systèmes d'organes du dictionnaire MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 5 : Effets indésirables issus de la notification spontanée et de la littérature (fréquence indéterminée)**

<b>Appareil</b>	<b>Incidence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Affections vasculaires	Indéterminée	Vascularite leucocytoclasique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Indéterminée	Protéïnose alvéolaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Erythrodermie

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : 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](http://www.ansm.sante.fr).

#### **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'allotransplantation de rongeurs et de primates non humains. Il exerce son effet immunosuppresseur en inhibant la prolifération, et par conséquent l'expansion clonale des cellules T activées par un antigène médiée par des interleukines spécifiques de la cellule T, telles que l'interleukine-2 et l'interleukine-15. L'évérolimus inhibe une voie de signalisation intracellulaire qui est déclenchée par la fixation de facteurs de croissance des cellules T à leurs récepteurs respectifs, et qui conduit normalement à la prolifération cellulaire. Le blocage de ce signal par l'évérolimus provoque un blocage des cellules au stade G<sub>1</sub> 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'allotransplantation, 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'allotransplantation de l'aorte du rat.

## **Efficacité et sécurité clinique**

### *Transplantation rénale*

Certican a été étudié au cours de deux essais de phase III (B201 et B251) réalisés chez des patients adultes 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<sup>ème</sup> 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**

<b>Valeurs cibles de ciclosporine <math>C_0</math> (ng/ml)</b>	<b>M 1</b>	<b>M 2-3</b>	<b>M 4-5</b>	<b>M 6-12</b>
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	
<b>Ciclosporine</b>	<i>C<sub>0</sub></i>	<i>C<sub>2</sub></i>	<i>C<sub>0</sub></i>	<i>C<sub>2</sub></i>	<i>C<sub>0</sub></i>	<i>C<sub>2</sub></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
<b>Évérolimus</b>	Valeurs <i>C<sub>0</sub></i> (cible 3-8)		Valeurs <i>C<sub>0</sub></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 *C<sub>0</sub>* = concentration résiduelle, *C<sub>2</sub>* = 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
<b>Critères composite</b> (critère principal)	<b>19.1</b> (53)	<b>25.3</b> (70)	<b>16.8</b> (47)	<b>21.5</b> (60)	<b>18.8</b> (52)	<b>24.2</b> (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)	-	-
<b>Critères individuels</b> (critères secondaires)						
Rejets aigus prouvés par biopsie et traités	<b>10.8</b> (30)	<b>16.2</b> (45)	<b>10.0</b> (28)	<b>13.3</b> (37)	<b>13.7</b> (38)	<b>17.0</b> (47)
Pertes du greffon	<b>4.0</b> (11)	<b>4.3</b> (12)	<b>3.9</b> (11)	<b>4.7</b> (13)	<b>2.9</b> (8)	<b>3.2</b> (9)
Décès	<b>2.2</b> (6)	<b>2.5</b> (7)	<b>1.8</b> (5)	<b>3.2</b> (9)	<b>1.1</b> (3)	<b>2.2</b> (6)
Perdus de vue	<b>3.6</b> (10)	<b>4.3</b> (12)	<b>2.5</b> (7)	<b>2.5</b> (7)	<b>1.8</b> (5)	<b>3.2</b> (9)
<b>Critères combinés</b> (critères secondaires)						
Pertes du greffon / Décès	<b>5.8</b> (16)	<b>6.5</b> (18)	<b>5.7</b> (16)	<b>7.5</b> (21)	<b>4.0</b> (11)	<b>5.4</b> (15)
Pertes du greffon / Décès / Perdus de vue	<b>9.4</b> (26)	<b>10.8</b> (30)	<b>8.2</b> (23)	<b>10.0</b> (28)	<b>5.8</b> (16)	<b>8.7</b> (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 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)**

	<b>Certican 1,5 mg N = 277</b>	<b>Certican 3,0 mg N = 279</b>	<b>MPA 1,44 g N = 277</b>
DFG moyen au mois 12 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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**

		<b>Niveau de la protéinurie (mg/mmol)</b>			
		<b>normale</b>	<b>légère</b>	<b>sub-néphrotique</b>	<b>néphrotique</b>
		<b>%(n)</b>	<b>%(n)</b>	<b>%(n)</b>	<b>% (n)</b>
<b>Traitement</b>		<b>(&lt; 3,39)</b>	<b>(3,39-&lt; 33,9)</b>	<b>(33,9-&lt; 339)</b>	<b>(&gt; 339)</b>
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	<b>1,8 (5)</b>	<b>73,1 (198)</b>	<b>20,7 (56)</b>	<b>4,1 (11)</b>

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<sup>ème</sup> 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 créatinémie 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 <sub>0</sub>	Mois 1	Mois 2	Mois 3-4	Mois 5-6	Mois 7-12
<b>Groupe Certican</b>	<b>200-350</b>	<b>150-250</b>	<b>100-200</b>	<b>75-150</b>	<b>50-100</b>
<b>Groupe MMF</b>	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)**

	<b>Groupe Certican (N=91)</b>	<b>Groupe MMF (N=83)</b>
<b>Visite</b>	<b>C<sub>0</sub></b>	<b>C<sub>0</sub></b>
<b>Jour 4</b>	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
<b>Mois 1</b>	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
<b>Mois 3</b>	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
<b>Mois 6</b>	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
<b>Mois 9</b>	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
<b>Mois 12</b>	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

\* Concentration sanguine résiduelle (C<sub>0</sub>)

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%)
<b>A 6 mois</b>			
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)
<b>A 12 mois</b>			
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 <sub>0</sub> ng/ml)	ciclosporine (C <sub>0</sub> 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 C<sub>0</sub> = 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 n (%)	MMF N = 271 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 m<sup>2</sup> (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 <sub>0</sub>	M 1	M 2	M 3-4	M 5-6	M 7-12
<b>Groupe Certican</b>	<b>200-350</b>	<b>150-250</b>	<b>100-200</b>	<b>75-150</b>	<b>50-100</b>
<b>Groupe MMF</b>	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 <sup>ème</sup> et 24 <sup>ème</sup> 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 <sup>ème</sup> et 24 <sup>ème</sup> 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 <sup>1</sup>				
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 <sup>2</sup>				
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 m<sup>2</sup>] depuis la randomisation (30<sup>ème</sup> jour) jusqu'au 12<sup>ème</sup> 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/1,73m<sup>2</sup>, au seuil de significativité unilatéral de 0,0125.

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

### **Population pédiatrique**

Les données chez les enfants et les adolescents sont insuffisantes pour pouvoir recommander l'utilisation de Certican en transplantation rénale (voir rubrique 4.2). Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques, Certican ne doit pas être utilisé (voir rubrique 4.2).

### Transplantation rénale

Chez les patients pédiatriques allogreffés rénaux (âge compris entre 1 an et 18 ans ; n=30), Certican a été évalué au cours d'une étude de 12 mois, multicentrique, randomisée, en ouvert avec deux groupes de traitement parallèles (1 : 1) évaluant l'utilisation de Certican en association à du tacrolimus à dose réduite avec suppression des corticoïdes 6 mois après la transplantation comparativement à du mycophénolate mofétil associé à du tacrolimus à dose standard. L'efficacité de Certican avec du tacrolimus à dose réduite et arrêt des corticoïdes était comparable à celle du mycophénolate mofétil avec du tacrolimus à dose standard : 13,3% (2/15) vs 6,7% (1/15) pour le critère composite principal d'efficacité associant le rejet aigu prouvé par biopsie, la perte du greffon et le décès. Il n'y a pas eu de décès ni de perte de greffon. L'extrapolation des données de Certican chez les patients adultes transplantés rénaux aux données de l'étude pédiatrique et de la littérature a montré que le critère composite d'efficacité principal était inférieur à celui observé chez les adultes. La fonction rénale évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé était numériquement supérieure avec Certican comparativement à celle du mycophénolate mofétil associé au tacrolimus à dose standard. La différence moyenne du DFG estimé de la randomisation à 12 mois entre les groupes était de 7,2 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Au total 6 patients sur 15 dans le groupe traité par Certican vs. 1 patient sur 15 dans le groupe contrôle ont arrêté prématurément l'étude. Les raisons de l'arrêt du traitement à l'étude ont été dans le groupe traité par Certican : 1 stomatite aphteuse, 1 syndrome lymphoprolifératif post-transplantation, 1 augmentation du taux de triglycéride sanguin, 1 rejet, 1 retrait du consentement, 1 raison administrative ; dans le groupe contrôle : 1 augmentation de la créatinine/toxicité du tacrolimus. Ceci a compromis la possibilité d'évaluer l'efficacité en termes de fonction rénale à long terme. Deux patients dans le groupe traité par Certican vs. un patient dans le groupe contrôle ont eu un rejet prouvé par biopsie.

### Transplantation hépatique

Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques (âge compris entre 1 mois et 18 ans ; n=25) recevant chacun une allogreffe de foie entier ou de foie dont la taille a été techniquement modifiée issue d'un donneur décédé ou vivant, Certican en association au tacrolimus à dose réduite ou à la ciclosporine à dose réduite a été évalué au cours d'une étude de 12 mois, multicentrique, en simple bras. Sur la base de cette étude et avec l'extrapolation des données d'étude chez l'adulte, l'efficacité de Certican avec le tacrolimus ou la ciclosporine à dose réduite est comparable à celle observée chez les adultes pour le critère composite d'efficacité principal associant le rejet aigu prouvé par biopsie et traité, la perte du greffon et le décès (0% vs. 6,7%). Le gain en débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé de la randomisation à 12 mois était plus important chez les patients pédiatriques traités par Certican (9,1 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) que celui observé chez les patients adultes traités par Certican (8,50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> vs. contrôle (voir Tableau 20)).

Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques, aucun impact négatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé. Toutefois, comparativement aux adultes et à la littérature existante, il y a eu un plus grand nombre d'infections graves, et de troubles gastro-intestinaux (en particulier gastroentérites, vomissements, diarrhées, et stomatites). Les taux d'incidence des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation dans le groupe d'enfants âgés de moins de 7 ans, et notamment chez les enfants âgés de moins de 2 ans négatifs à l'EBV, étaient plus élevés comparativement aux adultes et à la littérature existante. Sur la base des données de sécurité, le profil bénéfice/risque ne permet pas de recommander cette utilisation.

## **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<sub>max</sub> 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<sub>z/F</sub>) 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<sup>ème</sup> jour avec un facteur d'accumulation des concentrations sanguines de 2 à 3 comparativement à l'exposition après la première dose. Le Tmax 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 Cmax 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 (Cmin) 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 Cmin 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 (Vc/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 (Clcr 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/m<sup>2</sup> (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 Cmax 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /l)	35%	13%	18%

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Non modifié

### 6.2. Incompatibilités

Non modifié

### 6.3. Durée de conservation

Non modifié

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

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

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

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

Non modifié

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

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

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

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

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

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUES**

**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

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Sommaire notice

##### **Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce que CERTICAN 0,25 mg, comprimé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CERTICAN 0,25 mg, comprimé ?
3. Comment prendre CERTICAN 0,25 mg, comprimé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CERTICAN 0,25 mg, comprimé ?
6. Informations supplémentaires.

#### **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 chez les adultes 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 D'UTILISER CERTICAN 0,25 mg, comprimé ?**

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

#### Contre-indications

Non modifié



### Mises en garde et précautions d'emploi

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Certican :

- 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 si vous avez de la fièvre ou une sensation de malaise général ou si vous avez des symptômes comme la toux ou une sensation de brûlure sévère ou persistante durant plusieurs jours quand vous urinez. Consultez votre médecin ou votre centre de transplantation immédiatement en cas de signes de confusion ou de troubles de la parole, de perte de mémoire, de maux de tête, de troubles visuels ou de crises convulsives, car cela peut correspondre aux symptômes d'une maladie rare mais très grave appelée 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.

### Personnes âgées (65 ans et plus)

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

### Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans)

L'utilisation de Certican chez les enfants et adolescents ayant eu une transplantation du rein n'est pas recommandée car l'expérience liée à l'utilisation de Certican est insuffisante dans cette population. Certican ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents ayant eu une transplantation du foie.

### Interactions avec d'autres médicaments

#### Autres médicaments et CERTICAN 0,25 mg, comprimé

Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre 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 télichromycine.
- Antiviraux tels que ritonavir, efavirenz, névirapine, nelfinavir, indinavir ou amprénavir utilisés dans le traitement du SIDA.
- 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.
- La dronédarone, un médicament utilisé pour aider à réguler les battements de votre cœur.
- 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.
- L'octréotide, un médicament utilisé dans le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui apparaît généralement chez les adultes d'âge moyen.
- L'imatinib, un médicament utilisé pour inhiber la croissance de cellules anormales.
- 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*

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*

#### **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 le rein, le cœur ou le foie 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.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 4. QUELS SONT LES EFFETS 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](http://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*

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

### *Conditions de conservation*

Non modifié

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

N'utilisez pas les plaquettes endommagées ou présentant des signes visibles de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

#### **Ce que contient CERTICAN 0,25 mg, comprimé**

##### **La substance active est :**

Evérolimus..... 0,25 mg

Pour un comprimé.

##### **Les autres composants sont :**

Butylhydroxytoluène (E321), stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, crospovidone, lactose anhydre.

### *Forme pharmaceutique et contenu*

#### **Aspect de 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 de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

##### **Titulaire**

**NOVARTIS PHARMA S.A.S.**  
2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY  
92500 RUEIL-MALMAISON

##### **Exploitant**

**NOVARTIS PHARMA S.A.S.**  
2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY  
92500 RUEIL-MALMAISON

##### **Fabricant**

**NOVARTIS PHARMA S.A.S.**  
2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY  
92500 RUEIL-MALMAISON

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

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le {date}.

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié