ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CERTICAN 0,25 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Évérolimus 0,25 mg
pour un comprimé

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, avec la mention "C" gravée sur une face et "NVR" sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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. Certican doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion 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 d'évérolimus.

Adultes

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

Certican est réservé à la voie orale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations posologiques pour la ciclosporine en transplantation rénale :

Certican ne doit pas être utilisé au long cours avec des doses standard de ciclosporine. Chez les patients transplantés rénaux traités par Certican, une exposition réduite à la ciclosporine améliore la fonction rénale. La réduction de l'exposition à la ciclosporine doit être débutée après le premier mois post-transplantation. Sur la base des données de l'étude A2306 (voir rubrique 5.1), les valeurs cibles recommandées d'exposition à la ciclosporine telles que définies dans le protocole (concentrations sanguines de ciclosporine mesurées 2 heures après l'administration de la dose (C2)) sont les suivantes: semaines 0 à 4 : de 1.000 à 1.400 ng/ml, semaines 5 à 8 : de 700 à 900 ng/ml, semaines 9 à 12 : de 550 à 650 ng/ml, semaines 13 à 52 : de 350 à 450 ng/ml. Au cours de cette étude, les valeurs des concentrations sanguines résiduelles de ciclosporine (C0) ont été les suivantes (ng/ml): mois 1 : 239 ± 134, mois 3 : 131 ± 85, mois 6 : 82 ± 60, mois 12 : 61 ± 28. Afin de minimiser les risques d'échec au traitement au cours de la période précoce post-transplantation, il est important de s'assurer que les concentrations sanguines tant d'évérolimus que de ciclosporine ne se trouvent pas en dessous des fourchettes thérapeutiques.

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

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

Recommandations posologiques pour la ciclosporine en transplantation cardiaque :

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

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

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

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'évérolimus, au sirolimus, ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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.

Les patients recevant un traitement comportant plusieurs médicaments immunosuppresseurs en association, y compris Certican, présentent un risque accru de développer des infections, en particulier des infections opportunistes. Des infections à issue fatale et des septicémies ont été rapportées chez des patients traités par Certican (voir rubrique 4.8).

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

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

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

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

Certican doit être évité chez les patients présentant des troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

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

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

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 d'évérolimus au niveau des cellules intestinales et en augmenter les concentrations sanguines. *In vitro*, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et du CYP2D6, pouvant potentiellement augmenter les concentrations des médicaments éliminés par ces enzymes. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises en cas d'administration concomitante d'évérolimus avec des substrats du 3A4 et du 2D6 possédant un index thérapeutique étroit. Toutes les études d'interaction *in vivo* ont été réalisées sans administration concomitante de ciclosporine.

Ciclosporine (inhibiteur du CYP3A4 et de la PgP) : la biodisponibilité d'évérolimus est significativement augmentée par l'administration concomitante de ciclosporine. Au cours d'une étude à dose unique chez des volontaires sains, la ciclosporine sous forme de microémulsion (Néoral) a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) de l'évérolimus de 168 % (46 %-365 %) et de sa C_{max} de 82 % (25 %-158 %), comparativement à l'administration d'évérolimus seul. Une adaptation de la dose d'évérolimus peut être nécessaire en cas de modification de la dose de ciclosporine (voir rubrique 4.2). Chez les patients transplantés rénaux et cardiaques recevant de la ciclosporine sous forme de microémulsion, Certican a eu une influence cliniquement mineure sur la pharmacocinétique de la ciclosporine.

Rifampicine (inducteur du CYP3A4) : le traitement préalable de sujets sains par des doses répétées de rifampicine suivies d'une dose unique de Certican a augmenté la clairance de l'évérolimus approximativement d'un facteur 3 et diminué respectivement la C_{max} et l'AUC d'évérolimus de 58 % et 63 %. L'association de Certican avec la rifampicine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Atorvastatine (substrat du CYP3A4) et **pravastatine** (substrat de la PgP) : l'administration d'une dose unique de Certican avec de l'atorvastatine ou de la pravastatine chez des volontaires sains n'a pas montré d'influence sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la pravastatine ou de l'évérolimus, ni d'influence cliniquement pertinente sur l'activité biologique de l'HMG-CoA réductase. Cependant, ces résultats ne sont pas extrapolables aux autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

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

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

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

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

4.6. Grossesse et allaitement

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

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

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

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables répertoriés ci-dessous provient de trois essais cliniques et représente les données regroupées de 1.199 patients. Il s'agit de 3 essais multicentriques, randomisés, contrôlés, en double aveugle : 2 essais en transplantation rénale *de novo* et 1 essai en transplantation cardiaque *de novo*, dans lesquels Certican a été administré à une dose de 1,5 mg ou 3,0 mg/jour pendant au moins 12 mois avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. La fréquence des effets indésirables répertoriés au cours de 2 essais en ouvert a également été prise en compte. Ces 2 essais ont évalué, chez les patients transplantés rénaux *de novo*, l'efficacité et la tolérance de Certican 1,5 mg et 3 mg par jour en association avec une exposition réduite à la ciclosporine.

Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories suivantes :

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥1/100 et <1/10
Peu fréquent	≥1/1.000 et <1/100
Rare	≥ 1/10.000 et <1/1.000
Très rare	<1/10.000

Le Tableau 1 ci-dessous contient les effets indésirables observés au cours des essais cliniques de phase III (transplantation rénale et cardiaque) dont la relation de causalité avec Certican est possible ou probable. Sa compilation est conforme aux classes standard d'organes du dictionnaire MedDRA.

Tableau 1

Appareil	Incidence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infections virales, bactériennes et fongiques, septicémies.
	Peu fréquent	Infection des plaies.
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Très fréquent	Leucopénie ¹ .
	Fréquent	Thrombocytopénie ¹ , anémie ¹ , troubles de la coagulation, purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique.
	Peu fréquent	Hémolyse.
Affections cardiaques	Très fréquent	Epanchement péricardique ² .
Troubles endocriniens	Peu fréquent	Hypogonadisme masculin (diminution de la testostérone, augmentation de la LH).
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypercholestérolémie, hyperlipidémie.

	Fréquent	Hypertriglycémie.
Troubles vasculaires	Fréquent	Hypertension, lymphocèle ³ , accident thrombo-embolique veineux.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très fréquent	Epanchement pleural ² .
	Fréquent	Pneumonie.
	Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle.
	Rare	Protéinose alvéolaire.
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, nausée, pancréatite, vomissements.
Troubles hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite, troubles hépatiques, ictère, tests fonctionnels hépatiques anormaux ⁴ .
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Fréquent	Œdème de Quincke ⁵ , acné, cicatrisation post-opératoire anormale.
	Peu fréquent	Eruption cutanée.
Trouble du système musculo-squelettique	Peu fréquent	Myalgie.
Troubles rénaux et urinaires	Fréquent	Infection de l'appareil urinaire.
	Peu fréquent	Nécrose tubulaire rénale ³ , pyélonéphrite.
Troubles généraux	Fréquent	Œdème, douleur.

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

² En transplantation cardiaque

³ En transplantation rénale

⁴ Élévation des γ -GT, SGOT, SGPT

⁵ Principalement chez les patients recevant un IEC

Au cours des essais cliniques contrôlés suivis pendant au moins 1 an, un lymphome ou un syndrome lymphoprolifératif s'est développé chez 1,4 % des patients recevant Certican (1,5 mg ou 3,0 mg/jour) en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cancers cutanés se sont développés chez 1,3 % des patients, tandis que d'autres types de tumeurs malignes se sont développées chez 1,2 % des patients.

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

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

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

4.9 Surdosage

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Immunosuppresseurs sélectifs.
Code ATC : L04AA18.

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

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

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

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

Études cliniques

Transplantation rénale

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

Une diminution de la fonction du greffon accompagnée d'une élévation de la créatininémie a été observée plus fréquemment chez les sujets recevant Certican en association avec une dose standard de ciclosporine sous forme de microémulsion que chez les patients sous MMF. Cet effet suggère que Certican potentialise la néphrotoxicité de la ciclosporine. Cet effet est potentiellement réversible avec une réduction des doses de ciclosporine.

Deux études de phase IIIb (A2306 et A2307) ont évalué, chez les patients transplantés *de novo*, l'efficacité et la tolérance de Certican 1,5 et 3 mg par jour (posologie initiale, les posologies ultérieures étant basées sur une concentration résiduelle cible ≥ 3 ng/ml) en association avec une exposition réduite à la ciclosporine adaptée sur la valeur de la C2. Dans l'étude A2306, les concentrations cibles de C2 étaient les suivantes : semaines 0 à 4 : de 1.000 à 1.400 ng/ml, semaines 5 à 8 : de 700 à 900 ng/ml, semaines 9 à 12 : de 550 à 650 ng/ml, semaines 13 à 52 : de 350 à 450 ng/ml. Dans l'étude A2307 (en association avec Simulect), les concentrations cibles de C2 étaient les suivantes : semaines 0 à 8 : de 500 à 700 ng/ml, semaines 9 à 52 : de 350 à 450 ng/ml.

Les concentrations résiduelles (C0) et C2 réelles pour l'étude A2306 sont présentées dans le Tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 - Etude A2306 : Valeurs récapitulatives des concentrations résiduelles (C0) et C2 de ciclosporine A (CsA)

Visite	Concentration résiduelle moyenne de CsA ($\pm$ DS)		Concentration C2 moyenne de CsA ($\pm$ DS)	
	Évérolimus 1,5 mg	Évérolimus 3 mg	Évérolimus 1,5 mg	Évérolimus 3 mg
Jour 7	250 $\pm$ 114 N = 110	262 $\pm$ 133 N = 121	1 259 $\pm$ 323 N = 111	1 224 $\pm$ 324 N = 123
Jour 28	239 $\pm$ 134 N = 101	278 $\pm$ 207 N = 110	1 121 $\pm$ 359 N = 103	1 167 $\pm$ 410 N = 119
Mois 3	131 $\pm$ 85 N = 91	140 $\pm$ 99 N = 101	685 $\pm$ 284 N = 95	754 $\pm$ 362 N = 103
Mois 6	82 $\pm$ 60 N = 80	83 $\pm$ 67 N = 96	534 $\pm$ 265 N = 84	545 $\pm$ 318 N = 99
Mois 12	61 $\pm$ 28 N = 73	71 $\pm$ 44 N = 86	412 $\pm$ 180 N = 75	403 $\pm$ 153 N = 88

Dans l'étude A2306, les résultats à 12 mois pour la population en intention de traiter (ITT) (N = 237 ; 112 sous Certican 1,5 mg/jour et 125 sous 3,0 mg/jour) ont montré des incidences de rejet confirmé par biopsie de 25,9 % pour le groupe 1,5 mg/jour et de 19,2 % pour le groupe 3 mg/jour. Des comparaisons inter-études ont fait apparaître une meilleure fonction du greffon que celle observée dans les études réalisées avec Certican associé à des doses standard de ciclosporine sous forme de microémulsion. Chez les patients traités, les valeurs médianes de la créatinine sérique au 12^{ème} mois étaient de 122 μ mol/l pour le groupe Certican 1,5 mg et de 126 μ mol/l pour le groupe Certican 3 mg (moyenne : 126 et 134 μ mol/l). Les valeurs médianes de la clairance de la créatinine, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault, étaient de 69 et 62 ml/min pour les 2 groupes Certican (moyenne: 69 et 65 ml/min).

Le schéma de l'étude A2307 était similaire à celui de l'étude A2306, avec en plus l'administration de deux doses de 20 mg de basiliximab au jour 0 et au jour 4, et des valeurs cibles de C2 de ciclosporine plus faibles pendant les 8 premières semaines suivant la transplantation (semaines 0 à 8 : de 500 à 700 ng/ml, mois 3 à 12: de 350 à 450 ng/ml). L'analyse des résultats au 12^{ème} mois (ITT, N = 256 ; 117 sous Certican 1,5 mg/jour et 139 sous 3,0 mg/jour) a montré des incidences de rejet confirmé par biopsie de 13,7 % pour le groupe 1,5 mg/jour et de 15,8 % pour le groupe 3 mg/jour. Chez les patients traités, les valeurs médianes de la créatinine sérique au 12^{ème} mois étaient de 128 μ mol/l pour le groupe Certican 1,5 mg et de 126 μ mol/l pour le groupe Certican 3 mg (moyenne: 132 et 132 μ mol/l). Les valeurs médianes de la clairance de la créatinine, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault, étaient de 64 et 65 ml/min dans les 2 groupes Certican (moyenne: 68 et 65 ml/min).

Transplantation cardiaque

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

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

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

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

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

Les concentrations sanguines réelles mesurées sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3

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

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

* Concentration sanguine résiduelle (C0)

Les modifications de la fonction rénale sont présentées dans le tableau 4. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 4

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

* patients avec des valeurs lors des 2 évaluations concernées

Tableau 5

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

Excrétion : après administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarqué chez des patients transplantés recevant de la ciclosporine, la majorité (80 %) de la radioactivité a été retrouvée dans les fécès, et seule une quantité 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 $11,1 \pm 4,6$ et $20,3 \pm 8,0$ 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 $4,1 \pm 2,1$ et $7,1 \pm 4,6$ ng/ml pour des doses de 0,75 et 1,5 mg deux fois par jour. L'exposition à l'évérolimus reste stable dans le temps au cours de la première année suivant la transplantation. La C_{min} est significativement corrélée à l'AUC, avec un coefficient de corrélation compris entre 0,86 et 0,94. Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale (CL/F) est de 8,8 l/h (variation inter-patient 27 %) et le volume de distribution central (V_c/F) est de 110 l (variation inter-patient 36 %). La variabilité résiduelle des concentrations sanguines est de 31 %. La demi-vie d'élimination est de 28 ± 7 h.

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

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

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

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

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

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

Tableau 6**Transplantation rénale :**

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

Transplantation cardiaque :

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique d'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 évérolimus. Ces effets ont été généralement observés pour des niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs aux niveaux d'exposition thérapeutique, à l'exception des effets observés chez le rat qui se sont produits à des niveaux plus faibles en raison d'une distribution tissulaire importante.

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

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

Les études de génotoxicité comprenant les critères de jugement pertinents n'ont révélé aucune évidence d'activité clastogène ou mutagène. L'administration d'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, lactose monohydraté, hypromellose, crospovidone, lactose anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

NOVARTIS PHARMA SAS

2-4, RUE LIONEL TERRAY

92500 RUEIL-MALMAISON

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

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

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CERTICAN 0,25 mg, comprimé

Evérolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Evérolimus 0,25 mg
pour un comprimé

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Boîte de 50, 60, 100 ou 250 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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 portée et de la vue des enfants.

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Sans objet.

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

Titulaire

NOVARTIS PHARMA SAS
2-4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON

Exploitant

NOVARTIS PHARMA SAS
2-4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON

Fabricant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
SITE INDUSTRIEL DE HUNINGUE
26, RUE DE LA CHAPELLE
68330 HUNINGUE - FRANCE

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.
Liste I.
Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur

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

Sans objet.

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CERTICAN 0,25 mg, comprimé

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

Titulaire

NOVARTIS PHARMA SAS

Exploitant

NOVARTIS PHARMA SAS

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

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

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

CERTICAN 0,25 mg, comprimé

Évérolimus

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que CERTICAN 0,25 mg, comprimé et dans quel 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 UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Sans objet.

Indications thérapeutiques

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

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

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

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 de CERTICAN 0,25 mg, comprimé énumérés dans la rubrique 6 de cette notice,
- si vous êtes allergique (hypersensible) au sirolimus.

Faites attention avec CERTICAN 0,25 mg, comprimé :

- Vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons UV (ultraviolet) en portant des vêtements protecteurs appropriés et en appliquant fréquemment une crème solaire à indice de protection élevé. Les médicaments qui inhibent le système immunitaire peuvent diminuer la capacité de votre organisme à lutter contre les infections et augmenter le risque de développer des cancers, en particulier les cancers de la peau et du système lymphoïde.
- Votre médecin surveillera attentivement votre fonction rénale et votre taux de lipides (graisses) dans le sang.
- 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.

Personnes âgées (de 65 ans et plus)

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

Enfants (âgés de 2 à 17 ans)

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

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments

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

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

- Immunosuppresseurs autres que la ciclosporine sous forme de microémulsion ou les corticoïdes.
- Antibiotiques tels que rifampicine, rifabutine, clarithromycine, érythromycine ou télichromycine.
- Antiviraux tel que ritonavir, efavirenz, névirapine, nelfinavir, indinavir ou amprénavir.
- Antifongiques tels que voriconazole, fluconazole, kétoconazole ou itraconazole.
- Anticonvulsivants utilisés pour le traitement de l'épilepsie tels que phénytoïne, phénobarbital ou carbamazépine.
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou des problèmes cardiaques tels que vérapamil, nicardipine ou diltiazem.
- Médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol dans le sang tels que atorvastatine ou pravastatine.
- 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

Aliments et boissons

La prise de nourriture peut modifier la quantité de Certican absorbée. Pour maintenir des taux constants dans l'organisme, Certican doit être pris toujours de la même façon, soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas.

Ne prenez pas Certican avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse, car le pamplemousse peut modifier les effets de Certican.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse

Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas prendre Certican, sauf si votre médecin juge que cela s'avère absolument nécessaire. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par Certican, ainsi qu'au cours des 8 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez pouvoir l'être, demandez conseil à votre médecin avant de prendre Certican.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter votre enfant si vous prenez Certican. Le passage de Certican dans le lait maternel n'est pas connu.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de CERTICAN 0,25 mg, comprimé :

Les comprimés de Certican contiennent du lactose. Si vous ne tolérez pas certains sucres (si vous présentez une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose), parlez-en à votre médecin avant de prendre Certican.

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

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

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

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

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

La dose habituelle initiale est de 1,5 mg par jour, à prendre généralement en 2 doses séparées, une dose le matin et une dose le soir.

Certican doit être pris uniquement par voie orale.

- N'écrasez pas les comprimés.
- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau.
- Prenez les comprimés de Certican en même temps que la ciclosporine sous forme de microémulsion.
- La première dose doit être prise dès que possible après la transplantation.

Il est possible que votre dose soit adaptée par votre médecin, en fonction de la quantité de Certican dans le sang et de la façon dont vous répondez au traitement. Votre médecin aura besoin de faire réaliser régulièrement des tests sanguins afin de mesurer les taux de Certican.

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

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de CERTICAN 0,25 mg, comprimé que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris trop de comprimés, consultez immédiatement votre médecin.

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

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

Si vous avez oublié de prendre votre dose de Certican, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, puis prenez la dose suivante à l'horaire habituel. Demandez conseil à votre médecin.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

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

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

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

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

Arrêtez de prendre Certican et consultez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes de réaction allergique (œdème de Quincke) suivants :

- gonflement du visage, de la langue ou de la gorge,
- difficultés à avaler,
- éruptions ou rougeurs de la peau,
- difficultés à respirer.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés :

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

Effets secondaires fréquents (*susceptibles de toucher de 1 à 10 patients sur 100*) : infections (par exemple infections pulmonaires, infections de l'appareil urinaire, infections fongiques ou infections généralisées), diminution des globules rouges et des plaquettes dans le sang, troubles de la coagulation, atteinte du rein avec diminution des plaquettes et des globules rouges dans le sang associée ou non à des rougeurs de la peau (syndrome hémolytique et urémique / purpura thrombocytopenique), diarrhées, nausées, vomissements, douleurs de l'estomac (abdominales), inflammation du pancréas, douleur, accumulation de liquide dans les tissus, obstruction d'un vaisseau sanguin par un caillot de sang (thrombose), hypertension, poche de liquide lymphatique, acné, cicatrisation anormale des plaies, urticaire et autres symptômes de réaction allergique (œdème de Quincke).

Effets secondaires peu fréquents (*susceptibles de toucher de 1 à 10 patients sur 1 000*) : douleurs musculaires, éruptions cutanées, infections des plaies, destruction des globules rouges, diminution des taux de testostérone, inflammation des poumons, inflammation du foie, jaunisse, résultats anormaux des tests hépatiques, insuffisance rénale et inflammation des reins.

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

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

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

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

Date de péremption

Ne pas utiliser CERTICAN 0,25 mg, comprimé après la date de péremption mentionnée sur la boîte après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Ne pas utiliser les plaquettes endommagées ou présentant des signes visibles de détérioration.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient CERTICAN 0,25 mg, comprimé ?

La substance active est :

Évérolimus 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

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

Ce médicament se présente sous la forme de comprimés 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

NOVARTIS PHARMA SAS
2-4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON

Exploitant

NOVARTIS PHARMA SAS
2-4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON

Fabricant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
SITE INDUSTRIEL DE HUNINGUE
26, RUE DE LA CHAPELLE
68330 HUNINGUE
FRANCE

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

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

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

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

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

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.