Certican

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Certican 0,25 mg comprimés
Certican 0,5 mg comprimés
Certican 0,75 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,25 mg d'évérolimus.
Excipients :
Lactose monohydraté 2 mg
Lactose anhydre 51 mg

Chaque comprimé contient 0,5 mg d'évérolimus.
Excipients :
Lactose monohydraté 4 mg
Lactose anhydre 74 mg

Chaque comprimé contient 0,75 mg d'évérolimus.
Excipients :
Lactose monohydraté 7 mg
Lactose anhydre 112 mg

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.
0,25 mg (diamètre de 6 mm): avec la mention "C" gravée sur une face et "NVR" sur l'autre.
0,5 mg (diamètre de 7 mm): avec la mention "CH" gravée sur une face et "NVR" sur l'autre.
0,75 mg (diamètre de 8,5 mm): avec la mention "CL" gravée sur une face et "NVR" sur l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Transplantation 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 greffe de foie. 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 des concentrations d'évérolimus dans le sang total.

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 en association avec de la ciclosporine, à débuter dès que possible après la transplantation.

La dose de 1,0 mg deux fois par jour en association avec du tacrolimus est recommandée pour la population de patients transplantés hépatiques, la dose initiale étant 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 significativement 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 (cf. section 5.2). Les données d'efficacité et de tolérance sont encore trop limitées à ce jour pour permettre des recommandations spécifiques quant à l'utilisation d'évérolimus chez les patients de race noire.

Population pédiatrique
Chez les patients pédiatriques transplantés rénaux et hépatiques, Certican ne doit pas être utilisé. La tolérance et l'efficacité de CERTICAN chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques n'ont pas été établies (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 d'évérolimus chez les patients âgés de plus de 65-70 ans (cf. section 5.2).

Insuffisants rénaux
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf. section 5.2).

Patients présentant une altération de la fonction hépatique
Une surveillance étroite des concentrations résiduelles d'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). La titration ultérieure de la dose doit être basée sur le monitoring thérapeutique du médicament (voir rubrique 5.2). Le tableau ci-dessous reprend les doses réduites à administrer, arrondies au dosage le plus proche :

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

	Fonction hépatique normale	**Insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A)**	**Insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B)**	**Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C)**
Transplantation rénale et cardiaque	0,75 mg 2x/j	0,5 mg 2x/j	0,5 mg 2x/j	0,25 mg 2x/j
Transplantation hépatique	1 mg 2x/j	0,75 mg 2x/j	0,5 mg 2x/j	0,5 mg 2x/j

Suivi des concentrations thérapeutiques
Il est recommandé d'utiliser des dosages de médicaments ayant des caractéristiques de performances adaptées lorsque l'on cible des concentrations de ciclosporine ou de tacrolimus faibles.
Certican possède une marge thérapeutique étroite pouvant nécessiter d'ajuster la dose afin de maintenir une réponse thérapeutique.
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, en transplantation rénale, cardiaque et hépatique, 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 recommandée de l'intervalle 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 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 (cf. section 4.5). Les concentrations d'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 d'évérolimus peuvent diminuer en cas d'exposition fortement réduite à la ciclosporine (concentration résiduelle < 50 ng/ml).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent de préférence avoir des concentrations résiduelles situées dans la partie supérieure de la plage d'exposition allant de 3 à 8 ng/ml.

La surveillance sera opérée tous les 4 à 5 jours, jusqu'au moment où 2 valeurs consécutives de concentrations résiduelles montrent des concentrations stables d'évérolimus après le début du traitement ou après un ajustement posologique, car les demi-vies prolongées chez les patients insuffisants hépatiques retardent l'atteinte de l'état d'équilibre (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les ajustements posologiques doivent reposer sur des concentrations résiduelles stables d'évérolimus.

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 de l'expérience acquise avec l'étude A2309, il faut commencer à réduire l'exposition à la ciclosporine immédiatement après la transplantation ; les concentrations sanguines minimales recommandées sont les suivants :

Tableau 2 : Transplantation rénale : concentrations sanguines cibles minimales recommandées pour la ciclosporine :

Concentrations cibles de ciclosporine C_0 (ng/ml)	**Mois 1**	**Mois 2-3**	**Mois 4-5**	**Mois 6-12**
Groupes Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Les concentrations C_0 et C2 mesurées sont présentées à la rubrique 5.1)

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 (voir section 5.1 concernant l'expérience avec des concentrations sanguines de ciclosporine réduites).

Les données relatives à l'administration de Certican avec des concentrations résiduelles de ciclosporine de 50-100 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 .

Recommandations posologiques pour le tacrolimus en transplantation hépatique
Chez les patients transplantés hépatiques, l'exposition au tacrolimus doit être réduite afin de minimiser la néphrotoxicité liée à la calcineurine. La réduction de la dose de tacrolimus doit débuter environ 3 semaines après le début de l'administration concomitante avec Certican, sur la base des concentrations sanguines résiduelles cibles de tacrolimus (C_0), comprises entre 3 à 5 ng/ml. Dans une étude clinique contrôlée, l'arrêt total du tacrolimus a été associé à un risque accru de rejet aigu.

Aucune étude clinique contrôlée n'a évalué Certican en association avec la dose complète 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 (b.i.d.), en même temps que la ciclosporine sous forme de microémulsion ou le tacrolimus, et soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas (cf. section 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.

4.3 Contre-indications

Certican est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'évérolimus, au sirolimus, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Association avec l'induction par thymoglobuline
Une prudence stricte est de rigueur en cas d'utilisation d'une induction par thymoglobuline (globulines anti-thymocytes de lapin) et du schéma Certican/ciclosporine/stéroïdes. Dans une étude clinique conduite chez des patients ayant subi une transplantation cardiaque (étude A2310, voir rubrique 5.1), on a observé une incidence accrue d'infections sévères, y compris des infections fatales au cours des trois premiers mois suivant la transplantation dans le sous-groupe de patients ayant reçu une induction avec des globulines anti-thymocytes de lapin.

Infections opportunistes sévères
Les patients qui reçoivent un traitement par immunosuppresseurs, dont Certican, sont exposés à un risque accru d'infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et protozoaires). Ces infections incluent la néphropathie à BK virus et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC. Ces infections sont souvent liées à la charge immunosuppressive totale élevée et peuvent conduire à des issues graves ou fatales qui doivent être prises en compte par le médecin lors du diagnostic différentiel des patients immunodéprimés présentant une dégradation de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Des septicémies et des infections à issue fatale ont été rapportées chez des patients traités par Certican (voir rubrique 4.8).

Au cours des essais cliniques réalisés avec Certican, une prophylaxie antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci (carinii)* et du Cytomégalovirus (CMV) était recommandée après la transplantation, en particulier chez les patients présentant un risque élevé d'infections opportunistes.

Insuffisance hépatique
Une surveillance étroite des concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total (C_0) et un ajustement de la posologie de l'évérolimus sont recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Les demi-vies de l'évérolimus étant allongées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2), il convient d'instaurer une surveillance thérapeutique de l'évérolimus après le début du traitement ou après un ajustement posologique, et ce jusqu'à l'obtention de concentrations stables.

Interaction avec des substrats du CYP3A4 pris par voie orale
La prudence est de mise lorsque Certican est pris en association avec des substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite, administrés par voie orale, en raison du risque d'interactions médicamenteuses. Si Certican est pris avec des substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite, administrés par voie orale (p. ex. pimozide, terfénadine, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés des alcaloïdes de l'ergot), les patients doivent être surveillés, à la recherche des effets indésirables décrits dans la notice du substrat du CYP3A4, administré par voie orale (voir rubrique 4.5).

Interaction avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P (PgP)
L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou la pompe d'efflux P-glycoprotéine (PgP) (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télithromycine, le ritonavir) peut augmenter les taux sanguins d'évérolimus et n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice ne soit supérieur au risque.
L'administration concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 et/ou de la PgP (par exemple, la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, la phénytoïne) n'est pas recommandée, sauf si le bénéfice est supérieur au risque.
Si l'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la PgP ne peut pas être évitée, il est recommandé que les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total et l'état clinique du patient soient surveillés pendant leur administration concomitante avec l'évérolimus et après leur arrêt. Des ajustements posologiques de l'évérolimus peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.5).

Lymphomes et autres tumeurs malignes
Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, y compris Certican, présentent un risque accru de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (cf. section 4.8). Le risque semble être davantage lié à la durée et à l'intensité de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un médicament donné. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance

régulière afin de déceler d'éventuels cancers cutanés. Il doit en outre leur être conseillé de limiter leur exposition au soleil et aux rayons UV et d'utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

Hyperlipidémie
Chez les patients transplantés, l'utilisation de Certican avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion ou du tacrolimus a été associée à une élévation du cholestérol et des triglycérides sériques pouvant nécessiter un traitement. Les patients traités par Certican doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter une éventuelle hyperlipidémie. Si nécessaire, des mesures telles qu'un régime alimentaire et un traitement par des médicaments hypolipémiants devront être prises (cf. section 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 de rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables tels que ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments (cf. section 4.5).

Angio-œdème
Certican a été associé au développement d'angio-œdème. La plupart des patients chez lesquels ce trouble a été signalé avaient également pris des inhibiteurs de l'ECA.

Dysfonction rénale induite par l'évérolimus et les inhibiteurs de la calcineurine
En transplantation rénale et cardiaque, l'administration de Certican associé à une dose complète de ciclosporine augmente le risque de dysfonction rénale. En cas d'association avec Certican, les doses de ciclosporine doivent être réduites afin d'éviter toute dysfonction rénale. Une adaptation appropriée du traitement immunosuppresseur, en particulier une réduction de la dose de ciclosporine, doit être envisagée chez les patients présentant des concentrations élevées de créatinine sérique.

Dans une étude portant sur la transplantation hépatique, l'association de Certican et d'une exposition réduite au tacrolimus n'a pas entraîné de détérioration de la fonction rénale par rapport à une exposition standard au tacrolimus sans Certican. Une surveillance régulière de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients. Des précautions particulières doivent être prises lors de l'association de Certican avec des médicaments connus pour leur effet négatif sur la fonction rénale.

Protéinurie
L'utilisation de Certican en association avec des inhibiteurs de la calcineurine chez les patients transplantés rénaux a été associée à une augmentation de la protéinurie. Ce risque augmente avec l'élévation des concentrations sanguines d'évérolimus. Chez les transplantés rénaux présentant une légère protéinurie au cours d'un traitement immunosuppresseur d'entretien contenant un inhibiteur de la calcineurine (ICN), des cas d'aggravation de la protéinurie ont été rapportés lorsque l'ICN a été remplacé par Certican. Ce trouble s'est avéré réversible en cas d'interruption de Certican et de réintroduction de l'ICN. La sécurité et l'efficacité du passage d'un traitement par un ICN au traitement par Certican n'ont pas été établies chez ces patients. Les patients sous Certican doivent être surveillés sur le plan de la protéinurie.

Thrombose du greffon rénal
Un risque accru de thrombose rénale artérielle et veineuse, conduisant à une perte du greffon, a été signalé. Cet événement survient généralement dans les 30 jours qui suivent la transplantation.

Complications liées à la cicatrisation des plaies
Comme d'autres inhibiteurs de mTOR, Certican peut perturber la cicatrisation, ce qui peut accroître le risque de complications post-transplantation, telles que déhiscence de la plaie, rétention de liquide et infection de la plaie nécessitant une prise en charge opératoire. La lymphocèle est la complication la plus fréquemment signalée chez les transplantés rénaux ; elle tend également à être plus fréquente chez les patients ayant un indice de masse corporelle élevé. La fréquence de l'épanchement péricardique et pleural est plus élevée chez les patients ayant subi une transplantation cardiaque et la fréquence des hernies incisionnelles est plus élevée chez les patients ayant subi une transplantation hépatique.

Micro-angiopathie thrombotique / Purpura thrombotique avec thrombocytopénie / Syndrome hémolytique et urémique
L'administration concomitante de Certican et d'un inhibiteur de la calcineurine (ICN) peut augmenter le risque de syndrome hémolytique et urémique, de purpura thrombotique avec thrombocytopénie et de micro-angiopathie thrombotique induits par les ICN.

Vaccinations
Les immunosuppresseurs peuvent influencer la réponse à la vaccination. Pendant le traitement par immunosuppresseurs, dont l'évérolimus, l'efficacité de la vaccination peut être réduite. L'utilisation de vaccins vivants est à éviter.

Pneumopathie interstitielle / pneumonie non infectieuse
Un diagnostic de pneumopathie interstitielle devrait être envisagé chez les patients présentant des symptômes correspondant à une pneumonie infectieuse, mais ne répondant pas à l'antibiothérapie et chez qui des causes infectieuses, néoplasiques et d'autres causes non médicamenteuses ont été exclues sur base d'examens adéquats. Des cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec le Certican, ceux-ci se sont généralement résolus après l'arrêt du traitement par Certican, avec ou sans traitement par glucocorticoïdes. Toutefois, des cas fatals sont également survenus (voir rubrique 4.8).

Développement du diabète sucré
Il a été montré que Certican peut augmenter le risque de développement d'un diabète sucré après une transplantation. Chez les patients traités par Certican, les concentrations de glucose sanguin doivent être surveillées de près.

Stérilité masculine
La littérature mentionne des cas réversibles d'azoospermie et d'oligospermie chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR. Les études de toxicité précliniques ont montré que l'évérolimus peut réduire la spermatogenèse ; dès lors, la stérilité masculine doit être considérée comme un risque potentiel en cas de traitement prolongé par Certican.

Risque d'intolérance aux excipients
Certican sous forme de comprimé contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Tableau 3: Effets d'autres substances actives sur l'évérolimus

Substance active par interaction	**Interaction - Modification du rapport de la moyenne géométrique ASC/C_{max} d'évérolimus (intervalle observé)**	**Recommandations concernant l'administration concomitante**
Inhibiteurs *puissants* du CYP3A4/de la PgP		
Kétoconazole	ASC ↑15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) Cmax ↑4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/de la PgP est déconseillée sauf si les bénéfices sont supérieurs aux risques.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Non étudié. Une augmentation importante des concentrations d'évérolimus est prévue.	
Télithromycine, clarithromycine		
Néfazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibiteurs *modérés* du CYP3A4/de la PgP		
Erythromycine	ASC ↑4,4 fois (intervalle 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0 fois (intervalle 0,9-3,5)	Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total doivent être surveillées chaque fois que des inhibiteurs du CYP3A4/de la PgP sont administrés en concomitance et après leur arrêt. La prudence est de rigueur lorsqu'il est impossible d'éviter 'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs de la PgP. Surveiller étroitement les effets indésirables et ajuster la dose d'évérolimus au besoin (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Imatinib	ASC ↑3,7 fois C_{max} ↑2,2 fois	
Vérapamil	ASC ↑3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	
Ciclosporine orale	ASC ↑2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	
Cannabidiol (inhibiteur de la PgP)	ASC ↑ 2,5 fois C_{max} ↑ 2,5 fois	
Fluconazole	Non étudié. Une augmentation de l'exposition est prévue.	
Diltiazem **Nicardipine**		
Dronédarone	Non étudié. Une augmentation de l'exposition est prévue.	
Amprénavir, fosamprénavir	Non étudié. Une augmentation de l'exposition est prévue.	
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur le CYP3A4/la PgP	Non étudié. Une augmentation de l'exposition est prévue (l'effet varie largement).	Éviter cette association.
Inducteurs puissants et modérés du CYP3A4		

Rifampicine	ASC ↓63% (intervalle 0-80%) C_{max} ↓58% (intervalle 10-70%)	L'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 est déconseillée sauf si les bénéfices sont supérieurs aux risques.
Rifabutine	Non étudié. Une diminution de l'exposition est prévue.	
Carbamazépine	Non étudié. Une diminution de l'exposition est prévue.	
Phénytoïne	Non étudié. Une diminution de l'exposition est prévue.	
Phénobarbital	Non étudié. Une diminution de l'exposition est prévue.	Surveiller les concentrations résiduelles d'évérolimus sur sang total en cas d'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et après l'arrêt de l'administration concomitante.
Efavirenz, névirapine	Non étudié. Une diminution de l'exposition est prévue.	
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Non étudié. Une diminution importante de l'exposition est prévue.	Ne pas utiliser les préparations contenant du millepertuis pendant le traitement par évérolimus.

Substances dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par l'évérolimus :

Octréotide
L'administration concomitante d'évérolimus (10 mg par jour) et d'octréotide à libération prolongée a augmenté la C_{min} de l'octréotide avec un rapport des moyennes géométriques (évérolimus/placebo) de 1,47.

Ciclosporine
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.

Atorvastatine (substrat du CYP3A4) et pravastatine (substrat de la PgP)
L'administration d'une dose unique de Certican avec de l'atorvastatine ou de la pravastatine chez des volontaires sains n'a pas montré d'influence sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la pravastatine ou de l'évérolimus, ni d'influence cliniquement pertinente sur l'activité biologique de l'HMG-CoA réductase. Cependant, ces résultats ne sont pas extrapolables aux autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Les patients doivent être suivis quant à l'apparition d'une rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables tels que ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Substrats du CYP3A4 pris par voie orale
Sur la base des résultats *in vitro*, en raison des concentrations systémiques obtenues après l'administration orale de doses quotidiennes de 10 mg, il semble que l'inhibition de la PgP, du CYP3A4 et du CYP2D6 soit peu probable. Néanmoins, l'inhibition du CYP3A4 et de la PgP ne peut être exclue au niveau de l'intestin. Une étude d'interaction menée chez des sujets en bonne santé a démontré que l'administration concomitante d'une dose orale de midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, et d'évérolimus a induit une augmentation de 25% de la C_{max} du midazolam ainsi qu'une augmentation de 30% de l'AUC du midazolam. L'effet est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4 intestinal par l'évérolimus. Dès lors, l'évérolimus pourrait influencer la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 administrés concomitamment par voie orale. Aucun effet cliniquement pertinent n'est toutefois attendu sur l'exposition des substrats du CYP3A4 administrés par voie systémique. Si l'évérolimus est pris avec des substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite, administrés par voie orale (p. ex. pimozide, terfénadine, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés des alcaloïdes de l'ergot), le patient doit être surveillé à la recherche des effets indésirables décrits dans la notice du substrat du CYP3A4 administré par voie orale.

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

Population pédiatrique
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Certican chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, notamment une embryo/fœtotoxicité (cf. section 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.

Allaitement
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 rats allaitantes. Par conséquent, les femmes traitées par Certican ne doivent pas allaiter.

Fertilité
Des cas d'azoospermie réversible et d'oligospermie ont été rapportés dans la littérature, chez des patients traités par des inhibiteurs de la mTOR (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.3). Le risque d'infertilité chez les patients masculins et féminins provoquée par l'évérolimus reste inconnu. Cependant, des cas d'infertilité masculine et d'aménorrhée secondaire ont été observés.

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

Certican n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a) Résumé du profil de sécurité
Les fréquences des effets indésirables énumérés ci-dessous reposent sur l'analyse des incidences, sur une période de 12 mois, d'effets signalés dans le cadre d'études multicentriques randomisées et contrôlées évaluant Certican en association à des inhibiteurs de la calcineurine (IC) et des corticoïdes chez des patients transplantés adultes. Toutes les études, sauf deux (en transplantation rénale), comportaient des bras de traitement standard à base d'IC, sans Certican. L'association de Certican et de ciclosporine a été étudiée dans cinq essais incluant au total 2497 transplantés rénaux, ainsi que dans trois essais incluant au total 1531 transplantés cardiaques (population ITT, voir rubrique 5.1).

L'association de Certican et de tacrolimus a été étudiée dans un essai incluant 719 transplantés hépatiques (population ITT, voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables les plus fréquents sont : infections, anémie, hyperlipidémie, nouvelle apparition d'un diabète sucré, insomnie, céphalées, hypertension, toux, constipation, nausées, œdème périphérique, problèmes de cicatrisation (incluant épanchement pleural et péricardique).

La survenue des effets indésirables peut dépendre du protocole d'immunosuppression (c.-à-d. degré et durée). Au cours d'études évaluant l'association de Certican et de ciclosporine, une élévation des concentrations sériques de créatinine a été plus fréquemment observée chez les patients traités par Certican en association avec une dose standard complète de ciclosporine en microémulsion que chez les patients témoins. L'incidence globale des effets indésirables était plus faible avec une dose réduite de ciclosporine en microémulsion (voir rubrique 5.1).

Le profil de sécurité de Certican administré avec une dose réduite de ciclosporine était similaire à celui décrit au cours des 3 études pivots réalisées avec la dose complète de ciclosporine, sauf que les élévations des concentrations sériques de créatinine étaient moins fréquentes et que les valeurs moyennes et médianes des concentrations sériques de créatinine étaient plus faibles qu'au cours des études de phase III.

b) Tableau des effets indésirables
Le tableau 4 reprend 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, une incidence accrue de ces affections a été signalée dans les études de phase III dans lesquelles les patients traités par Certican étaient comparés aux patients recevant un schéma thérapeutique standard sans Certican, ou à la même fréquence dans le cas où l'effet est un EI connu du comparateur AMP observé au cours des études traitant de la transplantation rénale et cardiaque (voir rubrique 5.1). Sauf mention contraire, le profil d'effets indésirables était relativement cohérent dans toutes les indications de transplantation. Sa compilation est conforme aux classes standard d'organes du dictionnaire MedDRA.

Les effets indésirables sont répertoriés selon leur fréquence définie comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1000 et <1/100), rare (≥ 1/10000 et <1/1000), très rare (<1/10000).

Tableau 4 : Effets indésirables dont la relation de causalité avec Certican est possible ou probable

Infections et infestations

Très fréquent	Infections (virales, bactériennes et fongiques), infections des voies respiratoires supérieures, infections des voies respiratoires inférieures et infections pulmonaires (y compris pneumonie)[1], infections des voies urinaires[2]
Fréquent	Septicémie, infection des plaies
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquent	Tumeurs malignes ou non spécifiées, néoplasmes malins et non spécifiés de la peau
Peu fréquent	Lymphomes/affections lymphoprolifératives post-transplantation (PTDL)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie, anémie/érythropénie, thrombocytopénie[1]
Fréquent	Pancytopénie, microangiopathies thrombotiques (incluant purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique)
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Hypogonadisme masculin (diminution de la testostérone, augmentation de la LH et de la FSH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperlipidémie (cholestérol et triglycérides), développement du diabète sucré, hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie, anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections cardiaques	
Très fréquent	Épanchement péricardique[3]
Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension, incidents thromboemboliques veineux
Fréquent	Lymphocèle[4], épistaxis, thrombose du greffon rénal
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Epanchement pleural[1], toux[1], dyspnée[1]
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle[5]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent	Pancréatite, stomatite / ulcères buccaux, douleurs oro-pharyngées
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite non infectieuse, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Œdème angio-neurotique[6], acné, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie, arthralgies

Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie[2], nécrose tubulaire rénale[7]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Troubles de l'érection, troubles du cycle menstruel (y compris aménorrhée et ménorragie)
Rare	Kyste de l'ovaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Œdème, périphérique, douleur, troubles de la cicatrisation, pyrexie
Fréquent	Hernie incisionnelle
Investigations	
Fréquent	Anomalies des enzymes hépatiques[8]

[1] fréquent en transplantation rénale et hépatique
[2] fréquent en transplantation cardiaque et hépatique
[3] en transplantation cardiaque
[4] en transplantation rénale et cardiaque
[5] une recherche sur base des SMQ (*Standardised MedDRA Queries*) pour la pneumopathie interstitielle a fourni la fréquence de la pneumopathie interstitielle au cours des études cliniques. Cette recherche étendue a également englobé les cas induits par des effets associés, p. ex. par des infections. La catégorie de fréquence mentionnée ci-dessus provient de l'analyse médicale des cas connus.
[6] principalement chez des patients recevant un traitement concomitant par IECA
[7] en transplantation rénale
[8] élévation des concentrations de γ-GT, AST, ALT

c) Description de certains effets indésirables
Les études de toxicité précliniques ont montré que l'évérolimus peut réduire la spermatogenèse ; dès lors, la stérilité masculine doit être considérée comme un risque potentiel en cas de traitement prolongé par Certican. La littérature mentionne des cas réversibles d'azoospermie et d'oligospermie chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR.

Dans les études cliniques contrôlées, incluant un total de 3256 patients ayant reçu traitement par Certican associé à d'autres immunosuppresseurs et ayant bénéficié d'un suivi d'au moins 1 an, 3,1% de patients ont développé une tumeur, dont 1,0% une tumeur cutanée et 0,60% un lymphome ou un trouble lymphoprolifératif.

Des cas de pneumopathie interstitielle, impliquant une inflammation pulmonaire intra-parenchymateuse (pneumonite) et / ou une fibrose d'étiologie non-infectieuse, parfois fatales, sont apparues chez des patients recevant le rapamycine et des dérivés, y compris Certican. Dans la plupart des cas, l'état s'améliore après l'arrêt du Certican et / ou l'addition de glucocorticoïdes. Toutefois, des cas fatals sont également survenus.

d) Effets indésirables spontanément rapportés après la commercialisation du médicament
Les effets indésirables suivants sont issus de l'expérience acquise après la commercialisation de Certican, sur la base de cas spontanément rapportés et de cas mentionnés dans la littérature. Étant donné que ces réactions ont été spontanément rapportées au sein d'une population de taille non déterminée, il est impossible d'en estimer correctement la fréquence, qui est donc définie comme « indéterminée ». Les effets indésirables sont mentionnés par classe de systèmes d'organes selon la convention MedDRA. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5: Effets indésirables issus de cas spontanément rapportés et de la littérature (fréquence indéterminée)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Carence en fer
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Vascularite leucocytoclasique, lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Protéinose alvéolaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Érythrodermie

Population pédiatrique
Les informations liées à la sécurité chez les enfants et les adolescents sont basées sur les données à 12 mois chez des patients pédiatriques transplantés rénaux et à 24 mois chez des patients pédiatriques transplantés hépatiques (voir rubrique 5.1).

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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 2000 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Inhibiteurs de la kinase Mammalian target of rapamycin (mTOR)- cible de la rapamycine chez les mammifères.
Code ATC : L04AH02.

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 médié 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_1 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'allotransplantation, 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. D'une manière générale, il inhibe la prolifération stimulée par le facteur de croissance des cellules hématopoïétiques, mais aussi des cellules non hématopoïétiques, par exemple celle des 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. L'analyse pharmacodynamique de concentration médicamenteuse a montré que la fonction rénale peut être améliorée en diminuant l'exposition à la ciclosporine, l'efficacité étant maintenue pour autant que les concentrations sanguines minimales d'évérolimus restent supérieures à 3 ng/ml. Ce concept a ensuite été confirmé dans deux études ultérieures de phase III (A2306 et A2307), auxquelles ont participé respectivement 237 et 256 patients ; ces études visaient à évaluer l'efficacité et la sécurité d'une posologie quotidienne de 1,5 et 3 mg de Certican (posologie initiale, suivie d'une posologique basée sur la concentration cible minimale ≥ 3 ng/ml) en association avec une exposition réduite à la ciclosporine. Dans ces deux études, la fonction rénale s'est améliorée sans altération de l'efficacité. Ces études ne comportaient toutefois pas de groupe comparateur sans Certican. Une étude de phase III multicentrique, randomisée, ouverte et contrôlée a été achevée (A2309). Dans cette étude, 833 transplantés rénaux *de novo* ont été randomisés pour recevoir l'un des deux traitements à base de Certican, qui différaient sur le plan de la posologie ; ces traitements ont été associés à une dose réduite de ciclosporine ou à un traitement standard par mycophénolate sodique (MPA) + ciclosporine, pendant 12 mois. Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par basiliximab avant la transplantation ainsi que le 4e jour après la transplantation. Si nécessaire, des stéroïdes pouvaient être administrés après la transplantation.

Dans les deux groupes Certican, la dose initiale était de respectivement 1,5 mg/jour et de 3 mg/jour, deux fois par jour ; cette dose a ensuite été modifiée à partir du 5e jour en vue de maintenir des concentrations sanguines cibles minimales d'évérolimus, s'élevant à respectivement 3-8 ng/ml et 6-12 ng/ml. La dose de mycophénolate sodique était de 1,44 g/jour. Les doses de ciclosporine ont été adaptées en vue de maintenir des concentrations sanguines cibles minimales, comme illustré au tableau 6. Les concentrations sanguines d'évérolimus et de ciclosporine (C_0 et C2) sont présentées au tableau 7.

Le traitement par une dose élevée de Certican était aussi efficace que le traitement à faible dose, mais sa sécurité globale était moins bonne. Par conséquent, les traitements par les doses les plus élevées sont déconseillés.

Le traitement recommandé est celui qui utilise la faible dose de Certican (voir rubrique 4.2).

Tableau 6 : Étude A2309 : Valeurs cibles pour les concentrations sanguines minimales de ciclosporine

Valeurs cibles ciclosporine C_0 (ng/ml)	**Mois 1**	**Mois 2-3**	**Mois 4-5**	**Mois 6-12**
Groupes Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
Groupe MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Tableau 7 : Étude A2309 : Concentrations sanguines minimales mesurées pour la ciclosporine et l'évérolimus

Concentrations minimales (ng/ml)	**Groupes Certican** (faible dose de ciclosporine)				**MPA** (dose standard de ciclosporine)	
	Certican 1,5 mg		**Certican 3,0 mg**		**Myfortic 1,44 g**	
Ciclosporine	C_0	C2	C_0	C2	C_0	C2
Jour 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Mois 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Mois 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Mois 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Mois 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Mois 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Évérolimus	**Valeurs cible** C_0 3-8)		**Valeurs cible** C_0 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 valeurs sont les moyennes ± ET des valeurs mesurées, C_0 = concentrations minimales, C2 = valeurs 2 heures après l'administration.						

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était une variable composite de non-survenue de plusieurs événements (rejet aigu du greffon prouvé par biopsie ou RAPB, perte du greffon, décès ou patients perdus de vue ('loss to follow-up')). Le résultat est présenté au tableau 8.

Tableau 8 : Étude A2309 : Critères d'évaluation composites et individuels pour l'efficacité au bout de 6 et de 12 mois (incidence dans la population en intention de traiter)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		**Certican 3,0 mg N=279 % (n)**		**MPA 1,44 g N=277 % (n)**	
	6 m	**12 m**	**6 m**	**12 m**	**6 m**	**12 m**
Critère d'évaluation composite (critère 1)	**19,1** (53)	**25,3** (70)	**16,8** (47)	**21,5** (60)	**18,8** (52)	**24,2** (67)
% de différence *(Certican - MPA)* IC à 95%	0,4% (-6,2, 6,9)	1,1% (-6,1, 8,3)	-1,9% (-8,3, 4,4)	-2,7% (-9,7, 4,3)	- -	- -
Critères d'évaluation individuels (critères 2)						
RAPB traité	**10,8** (30)	**16,2** (45)	**10,0** (28)	**13,3** (37)	**13,7** (38)	**17,0** (47)
Perte du greffon	**4,0** (11)	**4,3** (12)	**3,9** (11)	**4,7** (13)	**2,9** (8)	**3,2** (9)
Décès	**2,2** (6)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)	**1,1** (3)	**2,2** (6)
Patients perdus de vue	**3,6** (10)	**4,3** (12)	**2,5** (7)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)
Critères d'évaluation combinés (critères 2)						
Perte du greffon/Décès	**5,8** (16)	**6,5** (18)	**5,7** (16)	**7,5** (21)	**4,0** (11)	**5,4** (15)
Perte du greffon/Décès/Patients perdus de vue	**9,4** (26)	**10,8** (30)	**8,2** (23)	**10,0** (28)	**5,8** (16)	**8,7** (24)

m = mois, 1 = principal, 2 = secondaire, IC = intervalle de confiance, la marge de non-infériorité était de 10%
Critère d'évaluation composite : rejet aigu du greffon prouvé par biopsie et traité (*treated biopsy proven acute rejection* (BPAR)), perte du greffon, décès ou patients perdus de vue

Les modifications de la fonction rénale, telles que mises en évidence par le débit calculé de filtration glomérulaire (DFG) à l'aide des formules MDRD, sont présentées au tableau 9.

La protéinurie a été examinée lors des visites prévues au moyen d'un dosage ponctuel des protéines et de la créatinine dans l'urine (voir tableau 10). Un effet de concentration a été mis en évidence, établissant une corrélation entre le degré de protéinurie et les concentrations minimales d'évérolimus, surtout lorsque les valeurs de C_{min} sont supérieures à 8 ng/ml.

Les effets indésirables rapportés plus fréquemment avec le traitement recommandé à base de Certican (faible dose) que dans le groupe témoin traité par MPA ont été repris ci-dessous dans le tableau 4. Une fréquence plus faible d'infections virales a été signalée chez les patients traités par Certican, ce qui a surtout résulté en une diminution du nombre de notifications d'infections à CMV (0,7% contre 5,95%) et d'infections par le BK virus (1,5% contre 4,8%).

Tableau 9 : Étude A2309 : Fonction rénale (DFG calculé par la formule MDRD) sur 12 mois (population en intention de traiter)

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

DFG moyen sur 12 mois – attribution de la valeur manquante : perte du greffon = 0 ; décès ou patients perdus de vue pour la fonction rénale = LOCF1 (approche 1 « last-observation-carried-forward » (dernière observation reportée) : Fin du traitement (jusqu'au mois 12)).
MDRD : « modification of diet in renal disease » : modification du régime dans la maladie rénale

Tableau 10 : Étude A2309 : rapport protéines/créatinine dans l'urine

		Catégorie de protéinurie (mg/mmol)			
	Traitement	**normal %(n) (<3,39)**	**moyen %(n) (3,39-<33,9)**	**sous-néphrotique %(n) (33,9-<339)**	**néphrotique %(n) (>339)**
Mois 12 (TED)	Certican 1,5 mg	**0,4** (1)	**64,2** (174)	**32,5** (88)	**3,0** (8)
	Certican 3 mg	**0,7** (2)	**59,2** (164)	**33,9** (94)	**5,8** (16)
	MPA 1,44 g	**1,8** (5)	**73,1** (198)	**20,7** (56)	**4,1** (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g
TED : Treatment endpoint / Fin du traitement (Valeur du mois 12 ou « last observation carried forward » (dernière observation reportée))

Dans une étude multicentrique, randomisée, ouverte, à deux bras d'une durée de 24 mois (A2433), 2037 receveurs adultes présentant un risque immunologique faible ont été randomisés dans les 24 heures suivant la transplantation rénale pour recevoir soit l'évérolimus et une dose réduite d'inhibiteur de la calcineurine (EVR+exposition réduite à l'ICN) soit le MPA et une dose standard d'ICN (MPA+exposition standard à l'ICN). Dans le groupe EVR+exposition réduite à l'ICN, la dose initiale d'évérolimus était de 3 mg/jour en deux prises de 1,5 mg par jour (si l'EVR était administré en association avec le tacrolimus) ou de 1,5 mg/jour en deux prises de 0,75 mg par jour (si l'EVR était administré en association avec la ciclosporine). Les taux d'incidence de tous les critères d'évaluation de l'efficacité au mois 12 et au mois 24 sont résumés dans le tableau 11. Les données de sécurité concordent avec les profils de sécurité connus de l'évérolimus, du MPA, de la ciclosporine et du tacrolimus. Les incidences des infections virales telles que les infections à CMV ou à BKV étaient de 28 (2,8%) et 59 (5,8%) respectivement dans le groupe EVR+exposition réduite à l'ICN et de 137 (13,5%) et 104 (10,3%) respectivement dans le groupe MPA+exposition standard à l'ICN.

Tableau 11 : Etude A2433 : comparaison entre les groupes de traitement pour les taux d'incidence des critères d'évaluation composites (ensemble complet d'analyse)

Critères d'efficacité	EVR+ exposition réduite à l'ICN N=1022	MPA+ exposition standard à l'ICN N=1015	Différence (IC à 95%)	*Valeur p*	EVR+ exposition réduite à l'ICN N=1022	MPA+ exposition standard à l'ICN N=1015	Différence (IC à 95%)	*Valeur p*
	Mois 12				Mois 24			
DFGe < 50 ml/min/ 1,73 m^2 ou tBPAR#	489 (47,9)	456 (44,9)	3,0 (-1,4, 7,3)	0,187	489 (47,9)	443 (43,7)	4,2 (-0,3, 8,7)	0,067
tBPAR, perte du greffon ou décès	146 (14,4)	131 (13,0)	1,4 (-1,6, 4,4)	0,353	169 (18,0)	147 (17,3)	0,8 (-4,6, 6,1)	0,782
tBPAR	107 (10,8)	91 (9,2)	1,6 (-1,1, 4,2)	0,243	118 (12,8)	98 (12,1)	0,7 (-4,4, 5,8)	0,794
Perte du greffon	33 (3,3)	28 (2,8)	0,5 (-1,0, 2,0)	0,542	37 (3,7)	32 (3,2)	0,5 (-1,1, 2,1)	0,572
Décès	20 (2,0)	28 (2,8)	-0,8 (-2,2, 0,5)	0,234	32 (3,7)	36 (4,2)	-0,5 (-2,7, 1,6)	0,634
Perte du greffon ou décès	51 (5)	54 (5,4)	-0,3 (-2,3,1,6)	0,732	67 (7,1)	65 (7,1)	0,0 (-2,5, 2,6)	0,970
DFGe < 50 ml/min/ 1,73 m^2#	456 (44,6)	424 (41,8)	2,9 (-1,5, 7,2)	0,201	474 (46,4)	423 (41,6)	4,7 (0,2, 9,2)	0,040

IC à 95% et valeur p pour tester l'absence de différence ([EVR+exposition réduite à l'ICN] – [MPA+exposition standard à l'ICN] = 0) ; les critères d'évaluation suivis du symbole # sont comparés en utilisant les taux d'incidence bruts, les autres critères d'évaluation sont comparés en utilisant les taux d'incidence de Kaplan-Meier ;
tBPAR : rejet aigu prouvé par biopsie traité ; IC : intervalle de confiance ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; EVR : évérolimus ; MPA : mycophénolate ; ICN : inhibiteur de la calcineurine.

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 (≥ 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 (≥ grade 3A de la classification ISHLT) au 6ème mois était respectivement de 27,8% pour le groupe 1,5 mg/j, 19% pour le groupe 3 mg/j 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 ≥ 0,5mm 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. Cet effet suggère que Certican potentialise la néphrotoxicité induite par la ciclosporine.

L'étude A2411 était une étude randomisée, ouverte, de 12 mois comparant Certican en association avec des doses réduites de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticostéroïdes au mycophénolate mofétil (MMF) et des doses standard de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticostéroïdes chez des patients transplantés cardiaques de novo. Le traitement par Certican était instauré au moyen d'une dose de 1,5 mg/jour et la dose fut adaptée afin d'obtenir des concentrations sanguines résiduelles cibles d'évérolimus entre 3-8 ng/ml. Le dosage MMF était instauré au moyen d'une dose de 1500 mg deux fois par jour. Les doses de ciclosporine sous forme de microémulsion furent ajustées afin d'obtenir les concentrations résiduelles cibles suivantes (ng/ml):

Tableau 12 : Concentrations résiduelles cibles de ciclosporine par mois

Valeurs cibles de ciclosporine C_0	Mois 1	Mois 2	Mois 3-4	Mois 5-6	Mois 7-12
Groupe Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Groupe MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Les concentrations sanguines réelles mesurées sont présentées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Etude A2411 : Résumé des concentrations sanguines de CsA* (moyenne ± SD)

	Groupe Certican (N=91)	Groupe MMF (N=83)
Visite	**C_0**	**C_0**
Jour 4	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Mois 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Mois 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Mois 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Mois 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Mois 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

*concentrations résiduelles dans le sang total (C_0)

Les modifications de la fonction rénale sont présentées dans le tableau 14. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 14 : Etude A2411 : Modifications de la clairance de créatinine au cours de l'étude (patients ayant des valeurs appariées)

		Clairance estimée de la créatinine (Cockcroft-Gault)* ml/mn		
		Valeur initiale Moyenne (± SD)	**Valeur au moment indiqué Moyenne (± SD)**	**Différence entre les groupes Moyenne (95% IC)**
Mois 1	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3 (-18,1, 3,4)
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	
Mois 6	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0 (-13,6, 2,9)
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	
Mois 12	Certican (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8 (-11,2, 7,5)
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	

* inclut les patients ayant une valeur initiale (baseline) et lors des visites

Tableau 15 : Etude A2411 : Nombre d'événements concernant l'efficacité (incidence dans la population ITT)

Critère d'évaluations d'efficacité	**Certican n=92**	**MMF n=84**	**Différence de nombre d'événements Moyenne (95% CI)**
A 6 mois			
Rejet aigu confirmé par biopsie ≥ grade 3A de la classification ISHLT	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3, 4,7)
Critère composite d'échec d'efficacité*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5, 5,2)
A 12 mois			
Rejet aigu confirmé par biopsie ≥ grade 3A de la classification ISHLT	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9, 6,1)
Critère composite d'échec d'efficacité *	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Décès, perte du greffon / re-transplantation	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

* Critère composite d'échec d'efficacité : tout rejet aigu suivant ≥ grade 3A, rejet aigu avec troubles hémodynamiques, perte du greffon, décès ou perte de suivi.

L'étude A2310 est une étude de phase III, ouverte, multicentrique, randomisée, comparant deux schémas de Certican/dose réduite de ciclosporine par rapport à un schéma standard à base de mycophénolate mofétil (MMF)/ciclosporine au cours d'une période de 24 mois. L'utilisation du traitement d'induction était spécifique des centres (pas d'induction ou basiliximab ou thymoglobuline). Tous les patients recevaient des corticostéroïdes.

Les doses initiales dans les groupes Certican étaient de 1,5 mg/jour et 3 mg/jour, et ont été ajustées pour obtenir des concentrations sanguines cibles d'évérolimus à la vallée de 3-8 ng/ml et 6-12 ng/ml, respectivement. La dose de MMF était de 3 g/jour. Les posologies de ciclosporine ciblaient les mêmes concentrations sanguines à la vallée que dans l'étude A2411. Les concentrations sanguines d'évérolimus et de ciclosporine sont reprises au tableau 16.

Le recrutement vers le bras thérapeutique expérimental recevant la posologie supérieure de Certican a été arrêté prématurément, en raison d'une augmentation du nombre de décès dus à des infections et à des troubles cardiovasculaires, survenant au cours des 90 premiers jours suivant la randomisation.

Tableau 16: Etude A2310 : Concentrations sanguines de ciclosporine (CsA) et d'évérolimus mesurées à la vallée

Visite	Certican 1,5mg/dose réduite de CsA N=279		MMF 3g/dose standard de CsA N=268
	évérolimus (C_0 ng/ml)	Ciclosporine (C_0 ng/ml)	Ciclosporine (C_0 ng/ml)
Jour 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Mois 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Mois 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Mois 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Mois 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Mois 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Les chiffres sont des moyennes (déviation standard) des valeurs mesurées de C_0=concentration à la vallée

Les résultats d'efficacité à 12 mois sont repris au Tableau 17.

Tableau 17 : Etude A2310 : Taux d'incidence des critères d'efficacité par groupe thérapeutique (Population ITT – analyse à 12 mois)

	Certican 1,5mg N=279	MMF N=271
Critères d'efficacité	n (%)	n (%)
Primaire : échec composite d'efficacité	99 (35,1)	91 (33,6)
- RA associé à des TH	11 (3,9)	7 (2,6)
- RAPB ≥ grade 3A de la classification ISHLT	63 (22,3)	67 24,7)
- Décès	22 (7,8)	13 (4,8)
- Perte du greffon/nouvelle transplantation	4 (1,4)	5 (1,8)
- Patients perdus de vue	9 (3,2)	10 (3,7)

Échec composite d'efficacité : épisodes de rejet aigu prouvé par biopsie (RAPB) ≥ au grade 3A de la classification ISHLT, rejet aigu (RA) associé à des troubles hémodynamiques (TH), perte du greffon/nouvelle transplantation, décès ou patients perdus de vue.

Le taux de décès plus élevé dans le bras Certican par rapport au bras MMF était principalement le résultat d'une augmentation du nombre de décès dus à des infections au cours des trois premiers mois chez les patients sous Certican, recevant un traitement d'induction par thymoglobuline. Le déséquilibre au niveau des décès enregistrés au sein du sous-groupe thymoglobuline était particulièrement évident chez les patients hospitalisés avant la transplantation, et porteurs de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (voir rubrique 4.4).

La fonction rénale durant l'étude A2310, évaluée par le biais du débit calculé de filtration glomérulaire (DFG) à l'aide de la formule MDRD, était réduite de 5,5 ml/min/1,73m² (IC 97,5% -10,9, -0,2) dans le groupe sous évérolimus 1,5 mg au mois 12.

Cette différence a principalement été observée dans les centres où les concentrations moyennes de ciclosporine étaient similaires tout au long de la période d'étude chez les patients traités par Certican et chez les patients randomisés vers le bras témoin. Cette observation souligne l'importance de la réduction des concentrations de ciclosporine en cas d'association avec l'évérolimus, comme l'indique le tableau 18 (voir aussi rubrique 4.2) :

Tableau 18 : Concentrations résiduelles cibles de ciclosporine par mois

Concentrations cibles de ciclosporine C_0 (ng/ml)	Mo1	Mo2	Mo3-4	Mo5-6	Mo7-12
Groupe Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Groupe MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

En outre, la différence était essentiellement due à une différence développée au cours du premier mois suivant la transplantation, lorsque les patients sont toujours en situation hémodynamique instable, ce qui induit potentiellement une confusion au niveau de l'analyse de la fonction rénale. Par la suite, la diminution du DFG moyen du mois 1 au mois 12 était significativement plus faible dans le groupe évérolimus par rapport au groupe témoin (-6,4 vs -13,7 ml/min, p=0,002).

Protéinurie, exprimée par le biais des protéines urinaires : les concentrations de créatinine mesurées sur des échantillons d'urine ponctuels tendaient à être plus élevés chez les patients traités par Certican. On a observé des valeurs infra-néphrotiques chez 22% des patients traités par Certican, par rapport à ceux traités par MMF (8,6%). Des taux néphrotiques ont également été rapportés (0,8%), représentant 2 patients dans chaque groupe thérapeutique (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables observés dans le groupe sous évérolimus 1,5 mg dans l'étude A2310 concordent avec les effets indésirables présentés au tableau 4. On a rapporté un taux plus faible d'infections virales chez les patients traités par Certican, ce qui résulte principalement d'une notification moindre d'infections à CMV par rapport au MMF (7,2% vs 19,4%).

Transplantation hépatique
Dans l'étude de phase III incluant des patients adultes ayant subi une transplantation hépatique (H2304), l'association d'une dose réduite de tacrolimus et de Certican 1,0 mg deux fois par jour a été administrée aux patients, la dose initiale de Certican débutant environ 4 semaines après la transplantation, et elle a été comparée à l'exposition standard au tacrolimus. La dose de Certican était ajustée afin de maintenir des valeurs cibles de concentrations résiduelles d'évérolimus entre 3 et 8 ng/ml dans le bras Certican + dose réduite de tacrolimus. Les doses de tacrolimus étaient ensuite ajustées de manière à atteindre des concentrations résiduelles cibles entre 3 et 5 ng/ml durant 12 mois dans le bras Certican + dose réduite de tacrolimus.

Seuls 2,6% des participants à l'étude H2304 étaient de race noire ; cette étude ne fournit donc que des données limitées en termes d'efficacité et de sécurité pour cette population (voir rubrique 4.2).

Globalement, dans l'analyse à 12 mois, l'incidence du critère d'évaluation composite (RAPBt, perte du greffon ou décès) était moins élevée dans le bras Certican + dose réduite de tacrolimus (6,7%) que dans le bras sous exposition standard au tacrolimus (9,7%). Les résultats observés à 24 mois étaient dans la même lignée (voir tableau 19).

Les résultats des composants individuels du critère d'évaluation composite sont illustrés au tableau 20.

Tableau 19 : Etude H2304 : Comparaison entre les groupes de traitement pour les taux d'incidence estimés selon la méthode Kaplan-Meier (KM) des principaux critères d'évaluation de l'efficacité (population ITT – analyse à 12 et à 24 mois)

Statistique	EVR+exposition réduite au TAC N=245		Exposition standard au TAC N=243	
	12 mois	24 mois	12 mois	24 mois
Nombre d'échecs composites d'efficacité (RAPBt, perte du greffon ou décès) entre la randomisation et le mois 24/12	16	24	23	29
Estimation KM du taux d'incidence d'échecs composites d'efficacité (RAPBt*, perte du greffon ou décès) au mois 24/12	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Différence des estimations KM (par rapport à l'exposition standard)	-3,0%	2,2%		
IC à 97,5% pour la différence	(-8,7% ; 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
Valeur p du test Z (EVR+exposition réduite au TAC – exposition standard = 0) (Test de non-différence)	0,230	0,452		
Valeur p du test Z (EVR+exposition réduite au TAC – exposition standard ≥0,12) (Test de non-infériorité)	<0,001	<0,001		

*RAPBt = rejet aigu prouvé par biopsie traité

Tableau 20 : Etude H2304 : Comparaison entre les groupes de traitement pour les taux d'incidence des critères d'évaluation secondaire de l'efficacité (population ITT – analyse à 12 et à 24 mois)

Critères d'efficacité	**EVR/exposition réduite au TAC N=245 n (%)**	**Exposition standard au TAC N=243 n (%)**	**Diff. de risque (IC à 95%)**	**Valeur p***
Perte du greffon				
12 mois	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8 ; 10,2)	0,5038
24 mois	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2 ; 4,7)	0,661
Décès				
12 mois	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8 ; 10,1)	0,6015
24 mois	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7 ; 5,2)	0,701
RAPB[1]				
12 mois	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2 ; -2,0)	0,0052
24 mois	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5 ; -0,9)	0,010
RAPBt[2]				
12 mois	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0 ; -0,3)	0,0345
24 mois	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9 ; 2,2)	0,203

1. RAPB = rejet aigu prouvé par biopsie ; 2. RAPBt = rejet aigu prouvé par biopsie traité
*Toutes les valeurs p sont pour un test bilatéral et ont été comparées au niveau de signification de 0,05.

La comparaison entre les groupes de traitement au niveau de la modification du DFGe (MDRD4) [ml/min/1,73 m^2] entre le moment de la randomisation (jour 30) et les mois 12 et 24 a démontré une meilleure fonction rénale dans le bras Certican + dose réduite de tacrolimus (voir tableau 21).

Tableau 21 : Etude H2304 : Comparaison entre les groupes de traitement pour le DFGe (MDRD4) au Mois 12 (population ITT – analyse à 12 et à 24 mois)

Différence par rapport à l'exposition standard						
Traitement	N	Moyenne par moindres carrés (SE)	Moyenne des moyennes par moindres carré (SE)	IC à 97,5%	Valeur p (1)	Valeur p (2)
EVR+exposition réduite au TAC						
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
Exposition standard au TAC						
12 mois	243	-10,73 (1,54)				
24 mois	243	-14,60 (1,54)				

Les moyennes par moindres carrés, les intervalles de confiance à 97,5% et les valeurs p sont issus d'un modèle ANCOVA contenant le traitement et le statut HCV comme facteurs, et le DFGe initial comme co-variable.
Valeur p (1) : Test de non-infériorité avec marge de NI = -6 ml/min/1,73m^2, niveau unilatéral de 0,0125.
Valeur p (2) : Test de supériorité à niveaux bilatéraux de 0,025.

Une étude multicentrique, ouverte, randomisée, contrôlée de 24 mois (H2307) a été menée chez des patients adultes bénéficiaires d'une transplantation hépatique à donneur vivant (THDV) et a comparé l'évérolimus associé au tacrolimus à dose réduite (EVR+exposition réduite au TAC) au TAC à dose standard pour démontrer une efficacité comparable, mesurée par le critère composite d'échec d'efficacité (tBPAR, perte du greffon ou décès) avec un DFGe au moins comparable. La concentration résiduelle dans le sang total recommandée avant la dose du matin (C-0h) (3 à 8 ng/ml) dans le groupe EVR+exposition réduite au TAC a été maintenue pendant toute la durée de l'étude. La plage des concentrations cibles du tacrolimus de 3 à 5 ng/ml en association avec l'évérolimus a été choisie dans le groupe exposition standard au TAC. Cette approche était justifiée par les données à 12 mois de l'étude H2304. Dans cette étude, la majorité des patients (N=223, 78,5%) était d'origine asiatique, 284 patients ont été randomisés soit dans le groupe EVR+expostion réduite au TAC (N=142) soit dans le groupe d'exposition standard au TAC (N=142). Les estimations de KM pour l'incidence des événements du critère composite principal de non-efficacité (tBPAR, perte du greffon ou décès) au mois 12 et au mois 24 étaient comparables pour le groupe EVR+exposition réduite au TAC et le groupe témoin exposition standard au TAC. Le DFGe a été amélioré au mois 12 et l'amélioration a été maintenue de façon constante jusqu'au mois 24. Les effets indésirables observés dans le groupe EVR+exposition réduite au TAC de l'étude H2307 concordent avec les données de sécurité issues des études pivot présentées dans la rubrique « Effets indésirables ».

Population pédiatrique
Chez les patients pédiatriques transplantés rénaux et hépatiques, Certican ne doit pas être utilisé. L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec CERTICAN dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en transplantation cardiaque (voir rubrique 4.2).

Chez les patients pédiatriques allogreffés rénaux (âge compris entre 1 an et 18 ans ; n=106), Certican a été évalué au cours d'une étude de 12 mois avec un suivi additionnel de 24 mois. Cette étude multicentrique, randomisée, en ouvert avec deux groupes de traitement parallèles (1 :1) évaluait 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. A 12 mois, 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 [9,6% (5/52) vs 5,6% (3/54)] pour le critère composite principal de non efficacité (CNE) associant le RAPB, la perte du greffon et le décès. Tous les évènements étaient des RAPB ; il n'y a pas eu de perte de greffon ni de décès. Après le suivi de 36 mois, le critère CNE était semblable dans les deux groupes, tandis qu'un RAPB traité a été observé chez 5 patients dans chacun des groupes. Une perte de greffon a été rapportée chez un patient (2,1%) dans le groupe recevant du Certican en association à du tacrolimus à dose réduite versus deux pertes de greffon (3,8%) dans le bras mycophénolate mofétil associé à du tacrolimus à dose standard. Aucun décès n'a été reporté au cours de l'étude. 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 était inférieur à celui observé chez les adultes. La fonction rénale évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé était comparable entre les deux groupes.
Au total 35% (18/52) des patients dans le groupe traité par Certican vs. 17% (9/54) des patients dans le groupe contrôle ont arrêté prématurément l'étude du fait d'évènements indésirables/infections. La plupart des évènements indésirables/infections ayant conduit à l'arrêt prématuré des traitements de l'étude étaient des évènements isolés et n'étaient pas rapportés chez plus d'un patient. Dans le groupe Certican associé à du tacrolimus à dose réduite, deux patients ont développé un trouble lymphoprolifératif post-transplantation et un patient a développé un carcinome hépatocellulaire.
Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques (âgés de 1 mois à 18 ans ; n=56) ayant reçu soit une allogreffe hépatique complète soit une allogreffe hépatique techniquement modifiée d'un donneur vivant ou décédé, Certican associé à une dose réduite de tacrolimus ou de ciclosporine a été évalué au cours d'un essai multicentrique, à bras unique, d'une durée de 24 mois. L'échec d'efficacité a été défini comme un critère d'évaluation composite (RAPBt, perte du greffon ou décès à 12 mois). Sur 56 patients, deux patients ont atteint le critère principal composite d'efficacité ou un de ses composants. Il n'y a pas eu de décès ou de perte du greffon sur 24 mois de traitement. L'amélioration de la fonction rénale, telle que mesurée par le gain en matière de débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) moyen entre la randomisation et le mois 12, a été de 6,3 ml/min/1,73 m². Une amélioration de la fonction rénale a également été observée à 24 mois, avec une augmentation du DFGe moyen de 4,5 ml/min/1,73 m^2 par rapport à la référence.

Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques, aucun impact négatif n'a été observé sur la croissance ou la maturation sexuelle. Cependant, trois problèmes majeurs de sécurité ont été identifiés d'après l'analyse de la sécurité chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques par rapport aux adultes et à la littérature publiée : des taux élevés d'arrêt prématuré du médicament de l'étude, d'infections graves entraînant une hospitalisation et d'un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD – *Post Transplant Lymphoproliferative Disorder*). Les taux d'incidence

de PTLD dans la catégorie d'âge 2 – < 18 ans, et particulièrement chez les enfants EBV négatifs âgés de moins de 2 ans, étaient supérieurs à ceux des adultes et de la littérature publiée. Sur la base des données de sécurité, le profil bénéfice/risque ne permet pas de recommander l'utilisation.

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 5000 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 (Vz/F) chez les transplantés rénaux en traitement d'entretien est de 342 ± 107 litres.

Biotransformation
L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine-P. Après administration orale, l'évérolimus est le composé principal circulant dans le sang humain. Six métabolites principaux de l'évérolimus ont été identifiés dans le sang humain, dont trois métabolites monohydroxylés, deux produits à cycle ouvert formés par hydrolyse et un conjugué phosphatidylcholine. Ces métabolites ont également été identifiés chez les espèces animales utilisées au cours d'études de toxicité et ils ont présenté une activité environ 100 fois plus faible que celle de l'évérolimus lui-même. On considère donc que la substance mère est responsable de la majorité de l'activité pharmacologique globale de l'évérolimus.

Elimination
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 fèces, et seule une quantité minime (5%) a été excrétée dans les urines. La molécule mère n'a été détectée ni dans les urines ni dans les fèces.

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre
La pharmacocinétique a été comparable chez les patients transplantés rénaux et cardiaques recevant de l'évérolimus deux fois par jour simultanément à la ciclosporine sous forme de microémulsion. L'état d'équilibre est atteint au 4ème jour avec un facteur d'accumulation des concentrations sanguines de 2 à 3 comparativement à l'exposition après la première dose. Le T_{max} est atteint en 1 à 2 h après l'administration. Pour des doses de 0,75 et 1,5 mg deux fois par jour, la C_{max} est en moyenne de 11,1 ± 4,6 et 20,3 ± 8,0 ng/ml et l'AUC de 75 ± 31 et 131 ± 59 ng.h/ml. Les concentrations sanguines résiduelles pré-dose (C_{min}) sont en moyenne respectivement de 4,1 ± 2,1 et 7,1 ± 4,6 ng/ml pour des doses de 0,75 et 1,5 mg deux fois par jour. L'exposition à l'évérolimus reste stable dans le temps au cours de la première année suivant la transplantation. La C_{min} est significativement corrélée à l'AUC, avec un coefficient de corrélation compris entre 0,86 et 0,94. Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale (CL/F) est de 8,8 L/h (variation inter-patient 27%) et le volume de distribution central (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
L'AUC moyenne de l'évérolimus chez 6 patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) était augmentée d'un facteur 1,6 par rapport à l'AUC observée chez les sujets ayant une fonction hépatique normale ; dans deux groupes étudiés indépendamment de 8 et 9 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'AUC moyenne de l'évérolimus était augmentée d'un facteur 2,1 et 3,3, respectivement. Chez 6 patients présentant d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), l'AUC moyenne était augmentée d'un facteur 3,6. Les demi-vies moyennes étaient de 52, 59 et 78 heures en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère. Les demi-vies prolongées retardent l'obtention des concentrations sanguines à l'état d'équilibre.

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

Population pédiatrique
Quatorze patients pédiatriques (âgés de 2 à 16 ans) ayant subi une transplantation rénale *de novo* ont reçu Certican en comprimés dispersibles à une dose initiale de 0,8 mg/m^2 (maximum 1,5 mg) deux fois par jour en association avec de la ciclosporine en microémulsion. Leurs doses ont ensuite été ajustées de manière individuelle sur base d'une surveillance des taux thérapeutiques de médicaments nécessaires pour maintenir des concentrations résiduelles d'évérolimus pré-administration ≥ 3 ng/ml. À l'état d'équilibre, les concentrations résiduelles d'évérolimus étaient de 6,2 ± 2,4 ng/ml, la C_{max} était de 18,2 ± 5,5 ng/ml et l'ASC était de 118 ± 28 ng.h/ml, c.-à-d. des valeurs comparables à celles obtenues chez les adultes recevant Certican en vue d'obtenir les mêmes concentrations résiduelles pré-administration. La valeur de CL/F à l'état d'équilibre était de 7,1 ± 1,7 l/h/m^2 et la demi-vie d'élimination était de 30 ± 11 h chez les patients pédiatriques.

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. Cf. section 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 thrombocytopénies chez les patients transplantés rénaux et cardiaques (voir tableau 22). La relation entre les concentrations résiduelles moyennes d'évérolimus et l'incidence du rejet aigu prouvé par biopsie est moins bien définie chez les patients transplantés hépatiques. Aucune corrélation n'a été observée entre une exposition plus importante à l'évérolimus et des effets indésirables

tels qu'une thrombocytopénie (voir tableau 22).

Tableau 22 : Relation exposition-réponse pour l'évérolimus chez les patients transplantés

Transplantation rénale					
Concentration résiduelle (ng/ml)	≤ 3,4	3,5 - 4,5	4,6 - 5,7	5,8 – 7,7	7,8 - 15,0
Absence de rejet	68%	81%	86%	81%	91%
Thrombocytopénie (<100 x 10^9/l)	10%	9%	7%	14%	17%
Transplantation cardiaque					
Concentration résiduelle (ng/ml)	≤ 3,5	3,6 - 5,3	5,4 - 7,3	7,4 – 10,2	10,3 - 21,8
Absence de rejet	65%	69%	80%	85%	85%
Thrombocytopénie (<75 x 10^9/l)	5%	5%	6%	8%	9%
Transplantation hépatique					
Concentration résiduelle (ng/ml)	≤ 3		3-8		≥ 8
Absence de RAPB traité	88%		98%		92%
Thrombocytopénie (≤75×10^9/l)	35%		13%		18%

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 épididymes 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 embryo/fœtotoxicité 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (Aluminium / polyamide / Aluminium / PVC).
Boîtes contenant 50 / 60 / 100 / 250 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Novartis Pharma NV/SA
Koutervеldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

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

Certican 0,25 mg, comprimés: BE266445;
LU: 2004030105

Certican 0,5 mg comprimés: BE266481;
LU: 2004030106

Certican 0,75 mg comprimés: BE266472;
LU: 2004030107

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

Date de première autorisation : 27 septembre 2004
Date de dernier renouvellement : 29 mai 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2026

Date d'approbation AFMPS : 07/2026