

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CERTICAN 1,0 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Évérolimus..... 1,0 mg
pour un comprimé

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 9 mg de lactose monohydraté et 149 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé marbré, rond (9 mm de diamètre), plat, à bords biseautés, de couleur blanche à jaunâtre, avec la mention ?CU? gravée sur une face et ?NVR? sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Transplantations rénale et cardiaque

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

Transplantation hépatique

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par CERTICAN doit être initié et suivi exclusivement par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs dans le cadre des transplantations d'organes et ayant accès au suivi des concentrations de l'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 co-administré avec de la ciclosporine, à débiter dès que possible après la transplantation.

La posologie de 1,0 mg deux fois par jour co-administré avec du tacrolimus est recommandée pour la population de patients transplantés hépatiques, la dose initiale devant être administrée environ 4 semaines après la transplantation.

Les patients recevant CERTICAN peuvent nécessiter des adaptations posologiques en fonction des concentrations sanguines atteintes, de la tolérance, de la réponse individuelle, d'une modification des médicaments associés et de la situation clinique. Les ajustements de posologie peuvent être réalisés à 4-5 jours d'intervalle (cf. Suivi des concentrations thérapeutiques).

Populations particulières

Patients noirs

L'incidence des épisodes de rejets aigus confirmés par biopsie a été significativement plus élevée chez les patients transplantés rénaux noirs que chez les autres patients. Les données disponibles indiquent que les patients noirs 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 sécurité sont encore trop limitées à ce jour pour permettre des recommandations spécifiques quant à l'utilisation de l'évérolimus chez les patients noirs.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques transplantés rénaux et hépatiques, CERTICAN ne doit pas être utilisé. La sécurité 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 de l'évérolimus chez les patients âgés de plus de 65-70 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

Une surveillance étroite des concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques. La dose doit être réduite à environ deux tiers de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh), à environ la moitié de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification de Child-Pugh) et à environ un tiers de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh). Tout ajustement ultérieur de la posologie doit être basé sur les résultats du suivi des concentrations thérapeutiques (voir rubrique 5.2). La dose de CERTICAN une fois réduite doit être arrondie au dosage du comprimé disponible le plus proche comme présenté dans le tableau ci-dessous :

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

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

Transplantation hépatique	1 mg deux fois par jour	0,75 mg deux fois par jour	0,5 mg deux fois par jour	0,5 mg deux fois par jour
---------------------------	-------------------------	----------------------------	---------------------------	---------------------------

Suivi des concentrations thérapeutiques

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

CERTICAN a une marge thérapeutique étroite, ce qui peut nécessiter des ajustements de la posologie pour maintenir la réponse thérapeutique. Une surveillance régulière des concentrations de l'évérolimus dans le sang total est recommandée. L'analyse de la relation efficacité-exposition et sécurité-exposition a montré, en transplantation rénale, cardiaque et hépatique, une incidence plus faible des rejets aigus confirmés par biopsie chez les patients atteignant des concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total $\geq 3,0$ ng/mL, comparativement aux patients dont les concentrations résiduelles sont inférieures à 3,0 ng/mL. La limite supérieure recommandée de la fourchette thérapeutique est de 8 ng/mL.

Des expositions supérieures à 12 ng/mL n'ont pas été étudiées. Ces fourchettes recommandées pour l'évérolimus ont été déterminées par méthodes chromatographiques.

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

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

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

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

Recommandations posologiques pour la ciclosporine en transplantation rénale

CERTICAN ne doit pas être utilisé au long cours avec des doses standard de ciclosporine. Chez les patients transplantés rénaux traités par CERTICAN, une exposition réduite à la ciclosporine améliore la fonction rénale. Sur la base des données de l'étude A2309, la réduction de l'exposition à la ciclosporine doit être débutée immédiatement après la transplantation avec des concentrations résiduelles dans le sang total comprises dans les fourchettes recommandées suivantes :

Tableau 2 Transplantation rénale : valeurs cibles recommandées pour les concentrations sanguines résiduelles de ciclosporine

Valeurs cibles de ciclosporine C_0 (ng/mL)	Mois 1	Mois 2-3	Mois 4-5	Mois 6-12
Groupes CERTICAN	100-200	75-150	50-100	25-50

(Les valeurs de C_0 et C_2 mesurées sont présentées en rubrique 5.1).

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

Durant la phase d'entretien, les données relatives au dosage de CERTICAN avec des concentrations résiduelles de ciclosporine inférieures à 50 ng/mL ou des valeurs de C₂ inférieures à 350 ng/mL sont limitées. Au cas où une réduction de l'exposition à la ciclosporine ne peut être envisagée, la poursuite de l'utilisation de CERTICAN doit être reconsidérée.

Recommandations posologiques pour la ciclosporine en transplantation cardiaque

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

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

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

Recommandations posologiques pour le tacrolimus en transplantation hépatique

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

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

Mode d'administration

CERTICAN est réservé à la voie orale.

La dose journalière de CERTICAN doit toujours être administrée par voie orale, en deux prises distinctes, en même temps que la ciclosporine sous forme de microémulsion ou que le tacrolimus, et soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas (voir rubrique 5.2 et Suivi des concentrations thérapeutiques).

Les comprimés de CERTICAN doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent pas être écrasés avant utilisation. Pour les patients qui ne peuvent avaler les comprimés entiers, des comprimés dispersibles de CERTICAN sont également disponibles (Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit des comprimés dispersibles de CERTICAN).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité 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

Conduite de l'immunosuppression

Lors des essais cliniques, CERTICAN a été administré en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion, du basiliximab, ou avec du tacrolimus et des corticoïdes. L'association de CERTICAN avec d'autres médicaments immunosuppresseurs que ceux mentionnés ci-dessus n'a pas été suffisamment étudiée.

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

Association avec une induction par thymoglobuline

Des précautions strictes doivent être prises en cas d'utilisation d'une induction par thymoglobuline (globuline de lapin anti-thymocytes) associée à un protocole immunosuppresseur comprenant du CERTICAN, de la ciclosporine et des corticoïdes. Dans une étude clinique menée chez des patients transplantés cardiaques (Etude A2310, voir rubrique 5.1), une augmentation de l'incidence des infections graves, dont des infections à issue fatale, a été observée au cours des trois premiers mois suivant la transplantation dans le sous-groupe de patients ayant reçu une induction par thymoglobuline.

Infections opportunistes graves

Les patients traités par des immunosuppresseurs, y compris CERTICAN, présentent un risque accru de développer des infections opportunistes (infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires), dont la néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC. Ces infections sont souvent liées à un degré d'immunosuppression élevé et peuvent être à l'origine de complications graves ou fatales qui doivent être envisagées dans le diagnostic différentiel chez des patients immunodéprimés présentant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Des infections à issue fatale et des septicémies ont été rapportées chez des patients traités par CERTICAN (voir rubrique 4.8).

Au cours des essais cliniques réalisés avec CERTICAN, un traitement prophylactique antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis Jirovecii* (carinii) et du Cytomégalovirus (CMV) était recommandé à la suite de la transplantation, en particulier chez les patients présentant un risque élevé d'infections opportunistes.

Insuffisance hépatique

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

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

Interactions avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale

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

Interactions avec des inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P (PgP)

L'administration concomitante de CERTICAN avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou la pompe d'efflux glycoprotéine P (PgP) (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la téli-thromycine, 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 CERTICAN avec 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 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 (voir rubrique 4.8). Le risque semble être davantage lié à la durée et à l'intensité de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un médicament donné. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler d'éventuels cancers cutanés. Il doit en outre leur être conseillé de limiter leur exposition au soleil et aux rayons UV et d'utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

Hyperlipidémie

Chez les patients transplantés, l'utilisation de CERTICAN avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion ou du tacrolimus a été associée à une élévation du cholestérol et des triglycérides sériques pouvant nécessiter un traitement. Les patients traités par CERTICAN doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter une éventuelle hyperlipidémie. Si nécessaire, des mesures telles qu'un régime alimentaire et un traitement par des médicaments hypolipémiants devront être prises (voir rubrique 4.5). Avant toute instauration d'un traitement immunosuppresseur incluant CERTICAN, le rapport bénéfice-risque doit être considéré chez les patients présentant une hyperlipidémie établie. De la même manière, le rapport bénéfice-risque d'un maintien du traitement par CERTICAN doit être réévalué chez les patients présentant une hyperlipidémie réfractaire sévère. Les patients traités par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et/ou un fibraté doivent être suivis quant à l'apparition possible d'une rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables tels que ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Angio-œdème

CERTICAN a été associé au développement d'angio-œdèmes. Dans la majorité des cas rapportés, les patients recevaient un traitement concomitant par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

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

Chez les patients transplantés rénaux et cardiaques, l'administration de CERTICAN en association avec des doses standard de ciclosporine augmente le risque d'altération de la fonction rénale. La diminution des doses de ciclosporine est requise lors de l'association avec CERTICAN afin de prévenir l'altération de la fonction rénale. Une adaptation appropriée du traitement immunosuppresseur, en particulier une réduction de la dose de ciclosporine, doit être envisagée chez les patients présentant des concentrations élevées de créatinine sérique.

Dans une étude chez des patients transplantés hépatiques, l'utilisation concomitante de CERTICAN et du tacrolimus à dose réduite n'a pas été associée à une dégradation de la fonction rénale comparativement au tacrolimus à dose standard sans CERTICAN associé. Une surveillance régulière de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients. Des précautions particulières doivent être prises lors de l'association de CERTICAN avec des médicaments connus pour leur effet délétère sur la fonction rénale.

Protéinurie

L'administration de CERTICAN en association avec un inhibiteur de la calcineurine chez des patients transplantés a été associée à une augmentation de la protéinurie. Le risque est majoré lorsque les concentrations sanguines de l'évérolimus sont élevées. Chez les patients transplantés rénaux recevant un traitement immunosuppresseur d'entretien comportant un inhibiteur de la calcineurine (ICN) et présentant une protéinurie légère, des cas d'aggravation de la protéinurie ont été rapportés lorsque l'ICN est remplacé par CERTICAN. Une réversibilité a été observée lors de l'arrêt de CERTICAN et de la réintroduction de l'ICN. La sécurité et l'efficacité de la conversion d'un ICN à CERTICAN n'ont pas été établies chez ces patients. Les patients recevant CERTICAN doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'une protéinurie.

Thrombose du greffon rénal

Un risque accru de thrombose artérielle et veineuse rénale pouvant entraîner la perte du greffon a été rapporté le plus souvent au cours des 30 premiers jours suivant la transplantation.

Complications de cicatrisation

Comme les autres inhibiteurs de mTOR, CERTICAN peut altérer la cicatrisation et augmenter la survenue de complications post-opératoires telles que déhiscence de la plaie, collections liquidiennes et infection de la plaie, pouvant nécessiter un geste chirurgical. Parmi ces complications, le lymphocèle est celle la plus fréquemment rapportée chez les patients transplantés rénaux et a tendance à être plus fréquente chez les patients ayant un indice de masse corporelle élevé. La fréquence des épanchements péricardique et pleural est augmentée chez les patients transplantés cardiaques et la fréquence des hernies incisionnelles est augmentée chez les patients transplantés hépatiques.

Microangiopathie thrombotique/ Purpura thrombopénique thrombotique/Syndrome hémolytique et urémique

L'administration concomitante de CERTICAN et d'un inhibiteur de la calcineurine (ICN) peut augmenter le risque de microangiopathie thrombotique, de purpura thrombopénique thrombotique ou de syndrome hémolytique et urémique induit par l'ICN.

Vaccinations

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

Pneumopathie interstitielle/ Pneumopathie non infectieuse

Un diagnostic de pneumopathie interstitielle doit être envisagé chez les patients présentant des symptômes évocateurs de pneumonie infectieuse mais non répondeurs au traitement antibiotique et chez lesquels les causes d'origine infectieuse, néoplasique et autres causes non médicamenteuses ont pu être écartées sur la base d'investigations appropriées. Des cas de pneumopathie interstitielle, généralement d'évolution favorable après l'arrêt du traitement, avec ou sans administration de glucocorticoïdes, ont été rapportés avec CERTICAN. Cependant, des cas à issue fatale ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

Diabète de novo

CERTICAN augmente le risque de développement d'un diabète après une transplantation. La glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients traités par CERTICAN.

Infertilité masculine

Des cas d'azoospermie et d'oligospermie réversibles ont été décrits dans la littérature chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR. Les études de toxicologie préclinique ayant montré que l'évérolimus peut diminuer la spermatogenèse, l'infertilité masculine doit être prise en compte comme un risque potentiel lors d'un traitement au long cours par CERTICAN.

Risque d'intolérance aux excipients

CERTICAN sous forme 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 de l'évérolimus au niveau des cellules intestinales et en augmenter les concentrations sanguines. In vitro, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6. Toutes les études d'interaction in vivo ont été réalisées sans administration concomitante de ciclosporine.

Tableau 3 Effets des autres substances actives sur l'évérolimus

Substances actives par interaction	Interaction ? Modifications de ASC/C _{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants de CYP3A4/PgP		
Kétoconazole	ASC ?15,3 fois (intervalle 11,2?22,5) C _{max} ?4,1 fois (intervalle 2,6?7,0)	L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/PgP n'est pas recommandée à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Non étudiée. Une augmentation importante des concentrations de l'évérolimus est attendue.	
Télithromycine, clarithromycine		
Néfazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibiteurs modérés de CYP3A4/PgP		

Substances actives par interaction	Interaction ? Modifications de ASC/C _{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Erythromycine	ASC ?4,4 fois (intervalle 2,0-12,6) C _{max} ?2,0 fois (intervalle 0,9-3,5)	<p>Les concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total doivent être surveillées en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4/PgP et après leur arrêt.</p> <p>La prudence s'impose lorsque l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP ne peut être évitée.</p> <p>Surveiller étroitement les effets indésirables et ajuster la dose d'évérolimus au besoin (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>
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 étudiée. Exposition accrue attendue.	
Diltiazem, nicardipine		
Dronédarone	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Amprenavir, fosamprenavir	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue (variation élevée des effets).	
Inducteurs puissants et modérés de CYP3A4		
Rifampicine	ASC ?63 % (intervalle 0?80 %) C _{max} ?58 % (intervalle 10?70 %)	L'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque.
Rifabutine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Carbamazépine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Phénytoïne	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	

Substances actives par interaction	Interaction ? Modifications de ASC/C _{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Phénobarbital	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	Les concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total doivent être surveillées en cas d'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et après leur arrêt.
Efavirenz, nevirapine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Millepertuis (Hypericum Perforatum)	Non étudiée. Diminution importante de l'exposition attendue.	Les préparations contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées pendant un traitement par évérolimus.

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

Octréotide

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

Ciclosporine

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

Atorvastatine (substrat du CYP3A4) et pravastatine (substrat de la PgP)

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

Substrats du CYP3A4 administrés par voie orale

En fonction des résultats des études in vitro, au vu des concentrations systémiques obtenues avec des doses journalières de 10 mg par voie orale, l'inhibition de la PgP, du CYP3A4 et du CYP2D6 est peu vraisemblable. Toutefois, l'inhibition du CYP3A4 et de la PgP dans l'intestin ne peut être exclue. Une étude d'interactions chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante d'une dose orale de midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, avec de l'évérolimus entraîne une augmentation de 25 % de la C_{max} et de 30 % de l'ASC du midazolam. Cet effet est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4 intestinal par l'évérolimus. Ainsi l'évérolimus peut moduler la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale de façon concomitante. Cependant, un effet clinique significatif sur l'exposition aux substrats du CYP3A4 administrés par voie systémique n'est pas attendu. Si l'évérolimus est pris avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et ayant un index thérapeutique étroit (par exemple pimozide, terfénaire, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle), le patient doit être surveillé afin de détecter la survenue d'effets indésirables décrits dans le résumé des caractéristiques du produit du substrat du CYP3A4 administré par voie orale.

Vaccinations

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

Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été 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 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.

Allaitement

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

Fertilité

Des cas d'azoospermie et d'oligospermie réversibles ont été décrits dans la littérature chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.3).

La capacité de l'évérolimus à entraîner une infertilité chez les patients masculins et féminins est indéterminée, mais 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 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

La fréquence des effets indésirables répertoriés ci-dessous est issue d'analyses à 12 mois de l'incidence des événements rapportés au cours d'études cliniques multicentriques, randomisées, contrôlées, étudiant CERTICAN en association avec des inhibiteurs de la calcineurine (ICN) et des corticoïdes chez des patients adultes transplantés. Tous les essais sauf deux (chez des patients transplantés rénaux) comportaient un bras de traitement standard à base d'ICN, sans CERTICAN. CERTICAN en association avec la ciclosporine a été étudié au cours de 5 essais en transplantation rénale menés chez 2 497 patients (dont 2 essais avec des groupes contrôles sans CERTICAN) et 3 essais en transplantation cardiaque menés chez 1 531 patients (population en intention de traiter, voir rubrique 5.1).

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

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

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

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

b) Résumé tabulé des effets indésirables

Le Tableau 4 présente les effets indésirables observés au cours des essais cliniques de phase III dont la relation de causalité avec CERTICAN est possible ou probable. Sauf mention contraire, ces affections ont été identifiées suite à une incidence accrue dans les essais de phase III comparant les patients traités par CERTICAN à ceux recevant un protocole standard ne comportant pas CERTICAN, ou suite à une incidence identique dans le cas où l'événement est un effet indésirable connu du MPA, le comparateur, en transplantation rénale et cardiaque (voir rubrique 5.1). Sauf mention contraire, le profil de sécurité est relativement cohérent quel que soit l'organe transplanté. La compilation est conforme aux classes de système d'organes du dictionnaire MedDRA.

Les effets indésirables sont présentés selon leur fréquence, définie selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 4 Effets indésirables ayant une relation de causalité possible ou probable avec CERTICAN

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Incidence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infections (virales, bactériennes, fongiques), infections des voies aériennes supérieures, infections des voies aériennes inférieures et des poumons (incluant pneumonie) ¹ , infections urinaires ² .
	Fréquent	Sepsis, infections des plaies
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Fréquent	Tumeurs malignes ou non précisées, tumeurs cutanées malignes ou non précisées
	Peu fréquent	Lymphomes/ syndrome lymphoprolifératif post-greffe (SLPG)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Incidence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie, anémie/érythropénie, thrombocytopénie ¹
	Fréquent	Pancytopénie, microangiopathies thrombotiques (incluant purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique)
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hypogonadisme masculin (diminution de la testostérone, augmentation de la FSH et de la LH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperlipidémie (cholestérol et triglycérides), diabète sucré de novo, hypokaliémie
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie, anxiété
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
Affections cardiaques	Très fréquent	Epanchement péricardique ³
	Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension, accident thrombo-embolique 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	Douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements
	Fréquent	Pancréatite, stomatite/aphtes buccaux, douleur oropharyngée
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite non infectieuse, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Angio-oedème ⁶ , acné, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Protéinurie ² , nécrose tubulaire rénale ⁷

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Incidence	Effet indésirable
Affection des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonction érectile, troubles menstruels (y compris aménorrhées et ménorragies)
	Peu fréquent	Kyste ovarien
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	?dème périphérique, douleur, retard de cicatrisation, pyrexie
	Fréquent	Hernie incisionnelle
Investigations	Fréquent	Anomalie 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 SMQ (Standardised MedDRA Queries) des pneumopathies interstitielles dans les essais cliniques a permis d'évaluer leur fréquence. Cette recherche élargie incluait également les cas causés par des événements liés comme par exemple les infections. La catégorie de fréquence présentée dans ce tableau est basée sur une revue médicale des cas connus.

6 Principalement chez les patients recevant un IEC de façon concomitante

7 En transplantation rénale

8 Élévation des ?-GT, ASAT, ALAT

c) Description d'effets indésirables sélectionnés

Les études de toxicologie préclinique ayant montré que l'évérolimus peut diminuer la spermatogenèse, les troubles de la fertilité chez l'homme doivent être considérés comme un risque potentiel du traitement au long cours par CERTICAN. Des cas d'azoospermie et d'oligospermie réversibles ont été décrits dans la littérature chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR.

Dans les essais cliniques contrôlés au cours desquels 3 256 patients, recevant CERTICAN en association avec d'autres immunosuppresseurs, ont été suivis pendant au moins un an, 3,1 % des patients ont développé des cancers, dont 1,0 % des cancers cutanés et 0,60 % un lymphome ou un syndrome lymphoprolifératif.

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

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

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

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

Classes de systèmes d'organes MadDRA	Incidence	Effet indésirable
--------------------------------------	-----------	-------------------

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Indéterminée	Carence en fer
Affections vasculaires	Indéterminée	Vascularite leucocytoclasique, lymph?dème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Indéterminée	Protéïnose alvéolaire pulmonaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Erythrodermie

Population pédiatrique

Les informations de sécurité chez les enfants et les adolescents sont issues des données à 36 mois pour le rein et à 24 mois pour les 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

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 aucune toxicité sévère n'ont été observés 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 : inhibiteurs de la kinase de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR), 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'allogreffe de rongeurs et de primates non humains. Il exerce son effet immunosuppresseur en inhibant la prolifération, et par conséquent l'expansion clonale des cellules T activées par un antigène médiée par des interleukines spécifiques de la cellule T, telles que l'interleukine-2 et l'interleukine-15. L'évérolimus inhibe une voie de signalisation intracellulaire qui est déclenchée par la fixation de facteurs de croissance des cellules T à leurs récepteurs respectifs et qui conduit normalement à la prolifération cellulaire. Le blocage de ce

signal par l'évérolimus provoque un blocage des cellules au stade G₁ du cycle cellulaire.

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

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

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

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 non-inférieure à celle du MMF. L'incidence des rejets aigus confirmés par biopsie à 6 mois dans l'étude B201 était respectivement de 21,6 %, 18,2 % et 23,5 % pour les groupes CERTICAN 1,5 mg/jour, CERTICAN 3 mg/jour et MMF. Dans l'étude B251, les incidences étaient respectivement de 17,1 %, 20,1 % et 23,5 % pour les groupes CERTICAN 1,5 mg/jour, CERTICAN 3 mg/jour et MMF.

Une diminution de la fonction du greffon accompagnée d'une élévation de la créatininémie a été observée plus fréquemment chez les sujets recevant CERTICAN en association avec une dose standard de ciclosporine sous forme de microémulsion que chez les patients sous MMF. Cet effet suggère que CERTICAN potentialise la néphrotoxicité de la ciclosporine. Une analyse de la relation concentration médicamenteuse/ pharmacodynamie a montré qu'avec une exposition réduite à la ciclosporine, l'efficacité était maintenue sans altération de la fonction rénale dès lors que la concentration sanguine résiduelle de l'évérolimus était maintenue au-dessus de 3 ng/mL. Cette relation a été confirmée dans deux autres études de phase III (A2306 et A2307, qui ont inclus respectivement 237 et 256 patients) évaluant l'efficacité et la sécurité de CERTICAN 1,5 et 3 mg par jour (posologie initiale, les posologies ultérieures étant basées sur une concentration résiduelle cible \geq 3 ng/mL) en association avec une exposition réduite à la ciclosporine. Dans les deux études, la fonction rénale a été préservée sans compromettre l'efficacité. Cependant, ces études n'incluaient pas de groupe comparateur sans CERTICAN.

Dans l'étude A2309, étude de phase III, multicentrique, en ouvert, contrôlée, 833 patients transplantés rénaux de novo ont été traités pendant 12 mois et randomisés dans l'un des trois groupes suivants : un des deux groupes CERTICAN associant des doses différentes de CERTICAN à des doses réduites de ciclosporine ou dans le groupe contrôle associant des doses standard de mycophénolate sodique (MPA) et de ciclosporine. Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par le basiliximab avant la transplantation et 4 jours après. Des corticoïdes étaient administrés si nécessaire après la transplantation.

Dans les deux groupes recevant CERTICAN, les posologies initiales étaient de 1,5 mg/jour et 3 mg/jour en deux prises quotidiennes et étaient modifiées à partir du 5^{ème} jour pour maintenir les concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus dans les fourchettes cibles de 3-8 ng/mL et 6-12 ng/mL respectivement. La posologie du mycophénolate sodique était de 1,44 g/jour. Les doses de ciclosporine ont été adaptées pour maintenir les concentrations sanguines résiduelles dans les fourchettes cibles présentées dans le tableau 6. Les valeurs mesurées des concentrations sanguines de l'évérolimus et de ciclosporine (C₀ et C₂) sont présentées dans le tableau 7.

Bien que le traitement par CERTICAN à la dose la plus élevée ait été aussi efficace qu'avec la dose plus faible, la sécurité globale a été moins bonne. Le traitement à la dose la plus élevée n'est donc pas recommandé.

La dose recommandée de CERTICAN est la dose la plus faible (voir rubrique 4.2).

Tableau 6 Etude A2309 : Valeurs cibles pour les concentrations sanguines résiduelles de la ciclosporine

Valeurs cibles de ciclosporine C ₀ (ng/mL)	M 1	M 2-3	M 4-5	M 6-12
Groupes CERTICAN	100-200	75-150	50-100	25-50
Groupe MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Tableau 7 Etude A2309 : Concentrations sanguines résiduelles mesurées de la ciclosporine et de l'évérolimus

Concentrations résiduelles (ng/mL)	Groupes CERTICAN (ciclosporine à faible dose)				MPA (ciclosporine à dose standard)	
	CERTICAN 1,5 mg		CERTICAN 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
Ciclosporine	C ₀	C ₂	C ₀	C ₂	C ₀	C ₂
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 C ₀ (cible 3-8)		Valeurs C ₀ (cible 6-12)			
Jour 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Mois 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Mois 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Mois 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Mois 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Mois 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Les chiffres sont des moyennes ± ET des valeurs mesurées, avec C₀ = concentration résiduelle, C₂ = valeur 2 heures après la prise.

Le critère principal d'efficacité était un critère composite d'échec de traitement (rejet aigu prouvé par biopsie, perte du greffon, décès ou patient perdu de vue). Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 Etude A2309 : Critères d'efficacité composite et individuels à 6 et 12 mois (incidence dans la population ITT)

	CERTICAN 1,5 mg		CERTICAN 3,0 mg		MPA 1,44 g	
	N=277		N=279		N=277	
	% (n)		% (n)		% (n)	
	M 6	M 12	M 6	M 12	M 6	M 12
Critères composite (critère principal)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Différence en % (CERTICAN ? MPA)	0,4%	1,1 %	-1,9 %	-2,7 %	-	-
IC à 95 %	(-6,2 ; 6,9)	(-6,1 ; 8,3)	(-8,3 ; 4,4)	(-9,7 ; 4,3)	-	-
Critères individuels (critères secondaires)						
Rejets aigus prouvés par biopsie et traités	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Pertes du greffon	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Décès	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Perdus de vue	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Critères combinés (critères secondaires)						

Pertes du greffon / Décès	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Pertes du greffon / Décès / Perdus de vue	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

M = mois. IC = intervalle de confiance, la marge de non-infériorité était de 10 %. Critère composite : rejet aigu prouvé par biopsie et traité (RAPBt), perte du greffon, décès ou patient perdu de vue.

Le tableau 9 présente les modifications de la fonction rénale évaluées par le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MDRD.

La protéinurie a été évaluée lors des visites programmées par détermination du rapport protéine/créatinine urinaires sur spot urinaire (voir tableau 10). Un effet dose a été observé, avec une relation entre les niveaux de protéinurie et les concentrations résiduelles de l'évérolimus, en particulier pour des valeurs de concentrations résiduelles C_{min} supérieures à 8 ng/mL.

Les événements indésirables rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant CERTICAN à la dose recommandée (dose la plus faible) par rapport au groupe contrôle MPA sont présentés dans le tableau 4. Une plus faible incidence des infections virales a été rapportée chez les patients traités par CERTICAN, avec essentiellement des taux plus faibles d'infections à CMV (0,7 % versus 5,95 %) et d'infections à virus BK (1,5 % versus 4,8 %).

Tableau 9 Etude A2309 : Fonction rénale (DFG estimé selon la formule MDRD) au mois 12 (population ITT)

	CERTICAN 1,5 mg N = 277	CERTICAN 3,0 mg N = 279	MPA 1,44 g N = 277
DFG moyen au mois 12 (mL/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Différence des moyennes (évérolimimus - MPA)	2,37	-0,89	-
IC à 95 %	(-1,7 ; 6,4)	(-5,0 ; 3,2)	-

Imputation des valeurs manquantes de DFG au mois 12 : perte du greffon =0, décès ou patients perdu de vue pour l'évaluation de la fonction rénale = LOCF1 (dernière observation reportée, approche 1= fin du traitement (jusqu'au mois 12))

MDRD : modification of diet in renal disease

Tableau 10 Etude A2309 : Rapport protéine/créatinine urinaires

		Niveau de la protéinurie (mg/mmol)			
		normale	légère	sub-néphrotique	néphrotique
		%(n) (< 3,39)	%(n) (3,39-< 33,9)	%(n) (33,9-< 339)	%(n) (> 339)
Traitement					
(FT)	Mois 12				
	CERTICAN 1,5 mg	0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
	CERTICAN 3 mg	0,7 (2)	59,2 (164)	33,9 (94)	5,8 (16)
	MPA 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

FT : fin du traitement (valeur au mois 12 ou dernière observation reportée)

Dans une étude randomisée, multicentrique, ouverte, à deux bras (A2433), d'une durée de 24 mois, 2 037 receveurs adultes ayant un faible risque immunologique ont été randomisés dans les 24 heures suivant la transplantation rénale pour recevoir soit de l'évérolimus et un ICN à dose réduite (EVR+ICNr), soit du MPA et un ICN à dose standard (MPA+ICNs). Dans le groupe EVR+ICNr, la dose initiale d'évérolimus était de 3 mg/jour sous forme de 1,5 mg deux fois par jour (en cas d'administration avec du tacrolimus) ou de 1,5 mg/jour sous forme de 0,75 mg deux fois par jour (en cas d'administration avec de la ciclosporine). Les taux d'incidence de tous les critères d'efficacité au mois 12 et au mois 24 sont résumés dans le tableau 11. Les résultats de sécurité sont cohérents avec les profils de sécurité connus de l'évérolimus, du MPA, de la ciclosporine et du tacrolimus. L'incidence des infections virales telles que les infections à CMV et à BKV était respectivement de 28 (2,8 %) et 59 (5,8 %) dans le groupe EVR+ICNr, et de 137 (13,5 %) et 104 (10,3 %) dans le groupe MPA+ICNs.

Tableau 11 Etude clinique A2433 : Comparaison entre les traitements pour les taux d'incidence des critères d'évaluation composites (ensemble d'analyses complet)

Critères d'efficacité	EVR+ ICNr	MPA+I CNs	Différence (IC 95 %)	Valeur de p	EVR+ ICNr	MPA+I CNs	Différence (IC 95 %)	Val de
	N = 1022	N = 1015			N = 1022	N = 1015		
	Mois 12				Mois 24			
DGF _e < 50 mL/min/1,73 m ² ou RAPBt [#]	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)	0,0
RAPBt, 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)	0,7
RAPBt	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)	0,7
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)	0,5
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)	0,6
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)	0,9

Critères d'efficacité	EVR+ ICNr	MPA+I CNs	Différence (IC 95 %)	Valeur de p	EVR+ ICNr	MPA+I CNs	Différence (IC 95 %)	Valeur de p
	N =1022	N =1015			N = 1022	N =1015		
Mois 12				Mois 24				
DGF _e < 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)	0,0

IC à 95 % et valeur de p pour tester l'absence de différence ($[\text{EVR}+\text{ICNr}] - [\text{MPA}+\text{ICNs}] = 0$) ; le critère d'évaluation mis en évidence par un # est comparé en utilisant les taux d'incidence bruts, les autres critères d'évaluation sont comparés en utilisant les taux d'incidence de Kaplan-Meier; RAPBt : rejet aigu confirmé par biopsie traité; IC : intervalle de confiance; DGF_e : débit de filtration glomérulaire estimé; EVR : évérolimus; MPA : acide mycophénolique; ICNr : inhibiteur de la calcineurine à dose réduite; ICNs : inhibiteur de la calcineurine à dose standard

Transplantation cardiaque

Au cours de l'essai de phase III de transplantation cardiaque (B253), CERTICAN 1,5 mg/jour et 3 mg/jour associé à des doses standard de ciclosporine sous forme de microémulsion et aux corticoïdes a été étudié comparativement à l'azathioprine (AZA) à des doses de 1 à 3 mg/kg/jour.

Le critère d'évaluation primaire était un critère combiné, comprenant l'incidence du rejet aigu (\geq grade 3A de la classification ISHLT), le rejet aigu associé à des troubles hémodynamiques, la perte du greffon, les décès ou patients perdus de vue à 6, 12 et 24 mois. Les deux doses de CERTICAN ont démontré une supériorité comparativement à l'azathioprine à 6, 12 et 24 mois.

L'incidence du rejet aigu confirmé par biopsie (\geq grade 3A de la classification ISHLT) au 6^{ème} mois était respectivement de 27,8 % pour le groupe 1,5 mg/jour, 19 % pour le groupe 3 mg/jour et 41,6 % pour le groupe AZA ($p = 0,003$ pour le groupe 1,5 mg comparé au groupe contrôle et $p < 0,001$ pour le groupe 3 mg comparé au groupe contrôle).

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

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

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

Tableau 12 Concentrations résiduelles cibles de ciclosporine par mois

Concentrations cibles de ciclosporine C ₀	Mois 1	Mois 2	Mois 3-4	Mois 5-6	Mois 7-12
Groupe CERTICAN	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Groupe MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

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

Tableau 13 Etude A2411 : Résumé des concentrations sanguines de ciclosporine* (moyenne ±DS)

	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

* Concentration résiduelle dans le sang total (C₀)

Les modifications de la fonction rénale au cours de l'étude 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 la créatinine au cours de l'étude (patients avec valeurs appariées)

		Clairance de la créatinine estimée (Cockcroft-Gault)* mL/mn		
		Valeur initiale Moyenne (± DS)	Valeur aux différents temps d'évaluation Moyenne (± DS)	Différence entre les groupes Moyenne (IC 95%)
Mois 1	CERTICAN (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1 ; 3,4)
Mois 6	CERTICAN (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6 ; 2,9)
Mois 12	CERTICAN (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8

MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	(-11,2 ; 7,5)
---------------	---------------	---------------	---------------

* comprend les patients ayant des valeurs à l'inclusion et à la visite concernée

Tableau 15 Etude A2411 : Efficacité ? taux d'événements (population en ITT)

Critère d'efficacité	CERTICAN n=92	MMF n=84	Différence des taux de survenue des événements 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'échec 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 correspondant à la survenue d'un des événements suivants : rejets aigus de grade ?3A, rejet aigu avec retentissement hémodynamique, pertes de greffon, décès ou patients perdus de vue.

L'étude A2310 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, d'une durée de 24 mois, comparant deux protocoles immunosuppresseurs associant CERTICAN et la ciclosporine à dose réduite versus un protocole standard associant du mycophénolate mofétil (MMF) et de la ciclosporine. L'utilisation d'un traitement d'induction était fonction du centre d'étude (pas d'induction ou basiliximab ou thymoglobuline). Tous les patients ont reçu des corticoïdes.

Les posologies initiales dans les groupes recevant CERTICAN étaient de 1,5 mg/jour et 3 mg/jour, puis étaient ajustées pour maintenir les concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus dans les fourchettes cibles de 3-8 ng/mL et 6-12 ng/mL respectivement. La posologie de MMF était de 3 g/jour. Les posologies de ciclosporine ciblaient les mêmes concentrations sanguines résiduelles que dans l'étude A2411. Les concentrations sanguines de l'évérolimus et de ciclosporine sont présentées dans le tableau 16.

Le recrutement dans le groupe recevant CERTICAN à la posologie la plus élevée a été arrêté prématurément en raison d'un taux accru de décès, de causes infectieuses et cardiovasculaires survenant dans les 90 premiers jours après la randomisation.

Tableau 16 Etude A2310 : Concentrations sanguines résiduelles mesurées de la ciclosporine (CsA) et de l'évérolimus

Visite	CERTICAN 1,5 mg/CsA à dose réduite N = 279	MMF 3 g/CsA à dose standard N = 268
--------	---	--

	évérolimus (C ₀ ng/mL)	ciclosporine (C ₀ ng/mL)	ciclosporine (C ₀ ng/mL)
Jour 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Mois 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Mois 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Mois 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Mois 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Mois 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Les chiffres sont des moyennes (Ecart Type) des valeurs mesurées des C₀ = concentration résiduelle

Les résultats d'efficacité à 12 mois sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 Etude A2310 : Taux d'incidence des critères d'efficacité par groupe de traitement (population ITT - analyse à 12 mois)

	CERTICAN 1,5 mg N = 279	MMF N = 271
Critères d'efficacité	n (%)	n (%)
Principal : critère composite d'efficacité	99 (35,1)	91 (33,6)
Rejet aigu avec retentissement hémodynamique	11 (3,9)	7 (2,6)
Rejet aigu confirmé par biopsie de grade ≥ 3A selon la classification de l'ISHLT	63 (22,3)	67 (24,7)
Décès	22 (7,8)	13 (4,8)
Perte de greffon / retransplantation	4 (1,4)	5 (1,8)
Perdus de vue	9 (3,2)	10 (3,7)

Critère composite d'efficacité : épisodes de rejet aigu confirmé par biopsie (RAPB) de grade ≥ 3A selon la classification de l'ISHLT, rejet aigu avec retentissement hémodynamique, perte de greffon / retransplantation, décès ou patients perdus de vue.

Le taux de mortalité plus élevé dans le groupe CERTICAN par rapport au groupe MMF est principalement dû à l'augmentation de la mortalité par infection au cours des 3 premiers mois chez les patients du groupe CERTICAN recevant un traitement d'induction par thymoglobuline. Le déséquilibre de mortalité dans le sous-groupe thymoglobuline a été particulièrement marqué chez les patients hospitalisés sous assistance ventriculaire gauche avant la transplantation (voir rubrique 4.4).

La fonction rénale au cours de l'étude A2310, évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MDRD, a été inférieure de 5,5 mL/min/1,73 m² (IC 97,5 % : -10,9 ; -0,2) dans le groupe recevant de l'évérolimus à la dose de 1,5 mg au mois 12.

Cette différence a principalement été observée dans les centres dans lesquels les concentrations moyennes de ciclosporine ont été similaires tout au long de l'étude chez les patients recevant CERTICAN et chez les patients randomisés dans le groupe témoin. Ce résultat souligne l'importance de réduire les taux de ciclosporine en cas d'association avec l'évérolimus, comme indiqué dans le tableau 18 (voir également rubrique 4.2) :

Tableau 18 Concentrations résiduelles cibles de ciclosporine par mois

Valeurs cibles de ciclosporine C ₀	M 1	M 2	M 3-4	M 5-6	M 7-12
---	-----	-----	-------	-------	--------

Groupe CERTICAN	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Groupe MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Par ailleurs, cette différence est principalement due à la différence développée au cours du premier mois post-transplantation, lorsque les patients sont encore dans un état hémodynamique instable, perturbant potentiellement l'analyse de la fonction rénale. Par la suite, la diminution du DFG moyen entre le mois 1 et le mois 12 a été significativement plus faible dans le groupe évérolimus que dans le groupe témoin (-6,4 mL/min versus -13,7 mL/min, $p = 0,002$).

La protéinurie, exprimée par le rapport protéine/créatinine urinaires mesuré sur échantillon d'urine, avait tendance à être plus élevée chez les patients traités par CERTICAN. Des valeurs sub-néphrotiques ont été observées chez 22 % des patients recevant CERTICAN comparativement aux patients recevant le MMF (8,6 %). Des taux néphrotiques ont également été rapportés (0,8 %), ce qui correspond à 2 patients dans chaque groupe de traitement (voir rubrique 4.4).

Les événements indésirables observés dans le groupe recevant l'évérolimus à la dose de 1,5 mg dans l'étude A2310 sont cohérents avec les effets indésirables présentés dans le tableau 4. Une plus faible incidence d'infections virales a été rapportée chez les patients traités par CERTICAN comparativement aux patients traités par MMF, avec principalement un taux plus faible d'infections à CMV (7,2 % versus 19,4 %).

Transplantation hépatique

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

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

Au total, l'analyse à 12 mois a montré que l'incidence du critère composite (RAPB traité, perte du greffon ou décès) était plus faible dans le bras CERTICAN + tacrolimus réduit (6,7 %) par rapport au bras contrôle tacrolimus (9,7 %), ce qui a été confirmé par les résultats observés à 24 mois (voir tableau 19).

Les résultats des composants individuels du critère composite sont présentés dans le tableau 20.

Tableau 19 Etude H2304 : Comparaison des groupes de traitement concernant les taux d'incidence du critère primaire d'efficacité par la méthode de Kaplan-Meier (population ITT ? analyse à 12 et 24 mois)

Statistiques	EVR + TAC réduit N= 245		TAC contrôle N= 243	
	12 mois	24 mois	12 mois	24 mois

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

*RAPBt = rejet aigu prouvé par biopsie traité

Tableau 20 Etude H2304 : Comparaison des groupes de traitement en termes de taux d'incidence des critères d'efficacité secondaires (population ITT ? analyse à 12 et 24 mois)

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

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

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

La comparaison entre les groupes de traitement en termes d'évolution du DFG estimé (MDRD4) [mL/min/1,73 m²] depuis la randomisation (30^{ème} jour) jusqu'au 12^{ème} et 24^{ème} mois a montré une supériorité sur la fonction rénale pour le bras CERTICAN + tacrolimus réduit (voir tableau 21).

Tableau 21 Etude H2304 : Comparaison entre les groupes de traitement en termes de DFG estimé (MDRD 4) à 12 mois (population ITT ? analyse à 12 et 24 mois)

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

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

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

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

Une étude multicentrique, ouverte, randomisée, contrôlée de 24 mois (H2307), a été menée chez des adultes ayant reçu une transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant (LDLT) avec l'évérolimus en association à une dose réduite de tacrolimus (EVR+TACr) par rapport à une dose standard de tacrolimus (TACs) afin de démontrer une efficacité comparable mesurée par l'échec du critère composite d'efficacité (RAPBt, perte du greffon ou décès) et un DFGe au moins comparable. La concentration recommandée dans le sang total avant la dose du matin (C-0h) avec une exposition résiduelle (3 à 8 ng/mL) pour le groupe EVR+TACr a été maintenue pendant l'étude. L'intervalle cible de tacrolimus de 3 à 5 ng/mL en association avec l'évérolimus a été choisie pour le bras TACs. Cette approche a été soutenue par les données à 12 mois de l'étude H2304. Dans cette étude, la majorité des patients (N = 223, 78,5 %) étaient d'origine asiatique. 284 patients ont été randomisés dans le groupe EVR+TACr (N = 142) ou dans le groupe TACs (N = 142). Les estimations KM pour l'incidence des événements d'échec d'efficacité mesuré d'après le critère composite principal (RAPBt, perte du greffon ou décès) au mois 12 et au mois 24 étaient comparables pour les bras EVR+TACr et TACs de contrôle. Le DFGe a été amélioré au mois 12 et maintenu de manière constante jusqu'au mois 24. Les effets indésirables dans le groupe EVR+TACr de l'étude H2307 sont cohérents avec les résultats de sécurité des études pivotales

présentés 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 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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 événements 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 patients (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'événements indésirables/infections. La plupart des événements indésirables/infections ayant conduit à l'arrêt prématuré des traitements de l'étude étaient des événements 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 (âge compris entre 1 mois et 18 ans ; n= 56) recevant chacun une allogreffe de foie entier ou de foie dont la taille a été techniquement modifiée issue d'un donneur décédé ou vivant, CERTICAN en association au tacrolimus à dose réduite ou à la ciclosporine à dose réduite a été évalué au cours d'une étude de 24 mois, multicentrique, en simple bras. Les échecs de traitement étaient définis par un critère composite (RAPBt, perte du greffon ou décès à 12 mois). Sur les 56 patients, 2 patients ont atteint le critère composite principal d'échec de traitement ou un de ces composants. Il n'y a pas eu de décès ni perte de greffon sur la période des 24 mois de traitement. L'amélioration de la fonction rénale, mesurée par le gain en débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé en moyenne de la randomisation à 12 mois était 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 DFG estimé moyen par rapport à la valeur initiale de 4,5 mL/min/1,73 m².

Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques, aucun impact négatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé. Toutefois, trois événements indésirables majeurs ont été identifiés dans l'analyse de sécurité chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques par rapport aux adultes et publiés dans la littérature : des taux élevés d'arrêt prématurés du

traitement de l'étude, des infections graves conduisant à des hospitalisations et des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation. L'incidence des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation dans le groupe d'enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans, et notamment chez les enfants âgés de moins de 2 ans négatifs à l'EBV, était plus élevée comparativement aux adultes et à la littérature existante. Sur la base des données de sécurité, le profil bénéfice/risque ne permet pas de recommander cette utilisation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Effet de la nourriture

La C_{max} et l'ASC de l'évérolimus sont réduites de 60 % et de 16 % lors de l'administration des comprimés avec un repas riche en graisses. Afin de minimiser la variabilité, CERTICAN doit être pris soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas.

Distribution

Le rapport sang-plasma de l'évérolimus est dépendant de la concentration (de 17 % à 73 % sur l'intervalle de 5 à 5 000 ng/mL). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 74 % chez les sujets sains et les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Le volume de distribution associé à la phase terminale (V_z/F) chez les transplantés rénaux en traitement d'entretien est de 342 ± 107 litres.

Biotransformation

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Après administration orale, il s'agit du composé principal circulant dans le sang chez l'homme. Six métabolites principaux de l'évérolimus ont été identifiés dans le sang chez l'homme, incluant trois métabolites monohydroxylés, deux produits à cycle ouvert formés par hydrolyse et un conjugué phosphatidylcholine de l'évérolimus.

Ces métabolites ont également été identifiés chez les espèces animales utilisées dans les études de toxicité et ils ont présenté une activité 100 fois plus faible environ que celle de l'évérolimus lui-même. Par conséquent, l'évérolimus est considéré comme responsable de la majorité de l'activité pharmacologique globale.

Élimination

Après administration d'une dose unique de l'évérolimus radiomarqué chez des patients transplantés recevant de la ciclosporine, la majorité (80 %) de la radioactivité a été retrouvée dans les 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 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

C_{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'ASC en moyenne 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'ASC, avec un coefficient de corrélation compris entre 0,86 et 0,94. Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale (CL/F) est de 8,8 L/h (variation inter-patient 27 %) et le volume de distribution central (Vc/F) est de 110 L (variation inter-patient 36 %). La variabilité résiduelle des concentrations sanguines est de 31 %. La demi-vie d'élimination est de 28 ± 7 h.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

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

Sujets âgés

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

Population noire

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 noirs. Voir rubrique 4.2.

Relation exposition-réponse

Une relation a été établie entre la concentration résiduelle moyenne de l'évérolimus au cours des 6 premiers mois suivant la transplantation et l'incidence du rejet aigu confirmé par biopsie et des thrombocytopenies chez les patients transplantés rénaux et cardiaques (voir tableau 22). Chez les patients transplantés hépatiques, la relation entre les concentrations résiduelles moyennes de l'évérolimus et l'incidence de rejet aigu confirmé par biopsie est moins bien définie. Aucune corrélation entre une exposition plus élevée à l'évérolimus et la survenue d'effets indésirables comme une thrombocytopenie n'a été observée (voir tableau 22).

Tableau 22 Relations exposition-réponse avec l'évérolimus chez les patients transplantés

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique de l'évérolimus a été évalué chez la souris, le rat, le porc miniature, le singe et le lapin. Les principaux organes cibles ont été les systèmes de reproduction mâle et femelle (dégénérescence tubulaire testiculaire, diminution de la quantité de sperme dans les épидидymes et atrophie utérine) chez plusieurs espèces, et uniquement chez le rat, les poumons (prolifération de macrophages alvéolaires) et les yeux (opacités au niveau des fibres antérieures du cristallin). Des modifications mineures ont été observées au niveau du rein chez le rat (exacerbation liée à l'âge de lipofuscine au niveau de l'épithélium tubulaire) et chez la souris (aggravation de lésions préexistantes). Aucune indication de néphrotoxicité n'a été mise en évidence chez le singe ou le porc miniature.

Des maladies spontanées concomitantes (myocardite chronique chez le rat, infection par le virus Coxsackie dans le plasma et le cœur chez le singe, infestation par les coccidies du tractus gastro-intestinal chez le porc miniature, lésions cutanées chez la souris et le singe) ont semblé être exacerbées par le traitement par l'évérolimus. Ces effets ont été généralement observés pour des concentrations systémiques équivalentes ou supérieures aux niveaux d'exposition thérapeutique, à l'exception des effets observés chez le rat qui se sont produits à des niveaux plus faibles en raison d'une distribution tissulaire importante.

L'association de la ciclosporine à l'évérolimus a entraîné une exposition systémique à l'évérolimus plus élevée et une toxicité accrue. Il n'est pas apparu de nouvel organe cible chez le rat. Chez le singe, des hémorragies et une artérite touchant plusieurs organes ont été observés. Au cours d'une étude de fertilité chez le rat mâle, la morphologie testiculaire a été affectée à des doses de 0,5 mg/kg et plus. En outre, la motilité et le nombre de spermatozoïdes ainsi que les taux de testostérone plasmatiques ont été diminués à des doses de 5 mg/kg qui correspondent aux niveaux d'exposition thérapeutique et qui ont entraîné une baisse de la fertilité des mâles.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (E321), stéarate de magnésium (E470 B), lactose monohydraté, hypromellose Type 2910, crospovidone Type A, lactose anhydre

6.2. Incompatibilités

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 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 (Aluminium/Polyamide/ Aluminium/PVC).

Toutes les présentations 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 MARCHE

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE

92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 301 366 6 9 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/Aluminium/PVC)

- 34009 301 366 7 6 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 550 436 1 4 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 550 436 2 1 : 250 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/Aluminium/PVC)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois.