

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrCERTICAN^{MD}

(évérolimus)

Comprimés à 0,25, 0,5 et 0,75 mg

Immunosuppresseur

PrCERTICAN est une marque déposée.

Novartis Pharma Canada inc.
Dorval QC H9S 1A9

Date de préparation :
14 novembre 2011

Numéro de contrôle de la présentation : **223038**

Date de révision :
27 février 2019

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
MICROBIOLOGIE.....	36
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES.....	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	49

PrCERTICAN^{MD}

(évérolimus)

Comprimés à 0,25, 0,5 et 0,75 mg

Immunosuppresseur

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé 0,25 mg, 0,5 mg et 0,75 mg	Butyl hydroxytoluène, lactose (monohydraté et alpha) comme constituant inerte <i>Pour connaître la liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PrCertican^{MD} (évérolimus) est indiqué en prophylaxie du rejet d'organe chez l'adulte (18 ans ou plus) exposé à un risque immunologique faible ou modéré et venant de subir une transplantation rénale. Certican doit être administré avec un traitement d'induction par le basiliximab et en concomitance avec des doses réduites de cyclosporine et des corticostéroïdes. Tous les patients sous évérolimus et cyclosporine devraient faire l'objet d'une surveillance thérapeutique.

CONTRE-INDICATIONS

Certican est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'évérolimus, au sirolimus, à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament ou à l'un des composants du contenant. La liste complète se trouve à la section **Formes posologiques, composition et conditionnement** de la présente monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- **L'immunosuppression peut accroître la vulnérabilité aux infections et favoriser la formation de cancers, tels que les lymphomes et le cancer de la peau** (consulter Mises en garde et précautions).
- **Seuls les médecins expérimentés dans le traitement immunosuppresseur et la prise en charge des receveurs d'organes devraient prescrire Certican. Les patients recevant ce médicament doivent être traités dans un centre doté du matériel et du personnel nécessaires à la réalisation des épreuves de laboratoire et au maintien des fonctions vitales. Le médecin assurant le traitement d'entretien doit avoir en main tous les renseignements nécessaires au suivi** (consulter Mises en garde et précautions).
- **L'administration de la cyclosporine aux doses habituelles en concomitance avec l'évérolimus peut conduire à une néphrotoxicité accrue. Aussi doit-on diminuer la dose de cyclosporine lorsque ce médicament est associé à l'évérolimus, et ce, dans le but de réduire la dysfonction rénale. Il importe par ailleurs de surveiller les concentrations minimales de cyclosporine et d'évérolimus dans le sang entier** (consulter Posologie et administration, Mises en garde et précautions et Pharmacologie clinique).
- **On a fait état d'un risque de thrombose rénale, artérielle et veineuse, conduisant à la perte du greffon, surtout au cours des 30 premiers jours suivant la transplantation** (consulter Mises en garde et précautions).

Généralités

Certican ne doit être administré que par voie orale. On recommande une surveillance régulière de la fonction rénale chez tous les patients. On doit envisager le réglage du traitement immunosuppresseur, en particulier la baisse de la dose de cyclosporine, chez les patients dont la créatininémie est élevée. De plus, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de produits médicinaux ayant des effets délétères sur la fonction rénale.

On n'a pas étudié l'emploi de Certican chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave. C'est pourquoi l'on recommande une surveillance étroite des concentrations minimales d'évérolimus (C₀) dans le sang entier chez les insuffisants hépatiques.

Lors de la prise concomitante de Certican et d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et / ou d'un fibrate, on doit demeurer à l'affût d'éventuels effets indésirables, comme on l'explique dans la section **Posologie et administration** (consulter également **Interactions médicament-médicament**).

Les patients aux prises avec une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose, anomalies héréditaires rares, ne devraient pas prendre Certican, car ce médicament pourrait provoquer de la diarrhée et une malabsorption.

Carcinogénèse et mutagenèse

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont l'évérolimus, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres cancers, particulièrement de la peau (consulter l'**encadré** sous **Mises en garde et précautions**). Le risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'emploi d'un agent précis.

Il convient donc de prendre les précautions qui s'imposent dans les cas de risque accru de cancer de la peau : exposition limitée au soleil et aux rayons ultraviolets par le port de vêtements protecteurs et utilisation d'un écran solaire doté d'un facteur de protection élevé (consulter **Effets indésirables**).

Infections graves

Les patients sous immunosuppresseurs, dont l'évérolimus, risquent davantage de souffrir d'infections bactériennes et virales, de mycoses et de protozooses, y compris des infections opportunistes. Ces infections peuvent avoir des conséquences graves, voire conduire à la mort. Comme une immunosuppression excessive peut accroître la vulnérabilité aux infections, la prudence s'impose lors d'un traitement immunosuppresseur d'association.

Endocrinien / métabolisme

Hyperlipidémie

On a observé des hausses de la cholestérolémie et de la triglycéridémie nécessitant un traitement hypolipidémiant chez des patients sous évérolimus; plus les concentrations minimales d'évérolimus dans le sang entier sont élevées, plus le risque d'hyperlipidémie augmente (consulter **Effets indésirables**). Il se peut que le traitement hypolipidémiant ne normalise pas les taux lipidiques chez les patients traités par Certican.

On doit demeurer à l'affût de l'hyperlipidémie chez le patient traité par l'évérolimus. Si elle se manifeste, on doit prendre les mesures qui s'imposent, à savoir diète, exercice et traitement hypolipidémiant, conformément aux recommandations du National Cholesterol Education Program. Si le patient est hyperlipidémique d'emblée, on devra soupeser les risques et les bienfaits d'un traitement immunosuppresseur contenant de l'évérolimus avant de le prescrire. De même, on doit réévaluer le rapport risques/bienfaits de la poursuite du traitement par l'évérolimus en présence d'hyperlipidémie réfractaire grave. On n'a pas étudié l'évérolimus chez des patients dont la cholestérolémie de départ était > 350 mg/dL.

En raison d'une interaction avec la cyclosporine, on décourageait fortement l'utilisation de la simvastatine et de la lovastatine, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, lors des essais cliniques sur l'emploi de l'évérolimus et de la cyclosporine chez les transplantés rénaux. Lorsque le patient traité par l'association évérolimus-cyclosporine reçoit aussi un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et / ou un fibrate, on doit surveiller l'apparition d'une rhabdomyolyse et d'autres effets

indésirables, comme on l'explique dans la monographie de ces produits (consulter **Interactions médicament-médicament**).

Apparition du diabète sucré

Certican augmente le risque d'apparition du diabète sucré au décours d'une transplantation. Il faut surveiller de près la glycémie pendant un traitement par Certican.

Hématologique

Risque accru de syndrome hémolytique et urémique, de purpura thrombocytopénique thrombotique ou de microangiopathie thrombotique (SHU / PTT / MAT) :

La prise de Certican en concomitance avec un inhibiteur de la calcineurine pourrait accroître le risque que ce dernier provoque un syndrome hémolytique et urémique, un purpura thrombocytopénique thrombotique ou une microangiopathie thrombotique (consulter **Effets indésirables**).

Hépatique / biliaire / pancréatique

Atteinte fonctionnelle hépatique

Les concentrations minimales d'évérolimus dans le sang entier (C_0) augmentent en présence d'une atteinte hépatique modérée. On doit donc surveiller de près la concentration sanguine du médicament et régler la dose d'évérolimus en fonction de cette concentration.

Interaction avec de puissants inhibiteurs et inducteurs de la CYP3A4

L'administration d'évérolimus en concomitance avec de puissants inhibiteurs de la CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télichromycine et le ritonavir) et de puissants inducteurs de cette isoenzyme (comme la rifampine et la rifabutine) n'est pas recommandée en l'absence d'une surveillance étroite des concentrations minimales d'évérolimus dans le sang entier (consulter **Interactions médicament-médicament**).

On recommande de surveiller les concentrations minimales d'évérolimus dans le sang entier (C_0) lors de la prise concomitante ou du retrait d'inducteurs ou d'inhibiteurs de la CYP3A4 (consulter **Interactions médicamenteuses**).

Immunitaire

Prise en charge de l'immunosuppression

Selon un nombre limité de données, l'interruption complète de l'inhibition de la calcineurine a été associée à un risque accru de rejet aigu du greffon.

Infections graves et opportunistes

Les patients sous immunosuppresseurs, dont l'évérolimus, risquent davantage de souffrir d'infections bactériennes et virales, de mycoses et de protozooses, y compris des infections opportunistes (consulter **Effets indésirables**). Ces infections peuvent avoir des conséquences graves, voire conduire à la mort. Comme une immunosuppression excessive peut accroître la vulnérabilité aux infections, la prudence s'impose lors d'un traitement immunosuppresseur d'association (consulter **Effets indésirables**).

Infections par des polyomavirus

Les patients sous immunosuppresseurs, dont l'évérolimus, risquent davantage de souffrir d'infections opportunistes, dont la néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC (consulter l'**encadré** sous **Mises en garde et précautions**).

On a observé des cas de néphropathie à virus BK (BKVAN) chez des patients traités par l'évérolimus. La néphropathie à virus BK peut avoir de graves conséquences, y compris la détérioration de la fonction rénale et la perte du greffon rénal (consulter **Effets indésirables**). Une bonne surveillance peut aider à repérer les patients vulnérables à la néphropathie à virus BK. Si des signes de cette néphropathie apparaissent, on devrait envisager de diminuer l'immunosuppression.

Vaccins

Pendant le traitement par Certican, les patients ne doivent pas recevoir de vaccins vivants et doivent éviter tout contact étroit avec des personnes qui en ont reçu (consulter **Interactions médicamenteuses**).

Contexte péri-opératoire ou postopératoire

Cicatrisation et accumulation de liquide

À l'instar d'autres inhibiteurs de mTOR, l'évérolimus retarde la cicatrisation et augmente la fréquence des complications liées à la cicatrisation, telles que la désunion des sutures de la plaie, l'infection de l'incision, l'hernie incisionnelle, le lymphocèle et le sérome. Ce sont là des complications qui peuvent nécessiter une autre intervention chirurgicale. On a également signalé une accumulation généralisée de liquide, notamment un œdème périphérique (p. ex., lymphœdème) et d'autres accumulations localisées, telles que l'épanchement pleural ou péricardique et les ascites.

Fonction rénale / Néphrotoxicité

La prise d'évérolimus avec de la cyclosporine à la dose habituelle accroît le risque de néphrotoxicité se traduisant par une baisse du débit de filtration glomérulaire. Afin d'atténuer la

dysfonction rénale, on doit réduire la dose de cyclosporine lorsque cet agent est administré en association avec l'évérolimus (consulter l'**encadré** sous **Mises en garde et précautions**, **Indications** et **Pharmacologie clinique**). On doit surveiller la fonction rénale pendant un traitement d'association par l'évérolimus et la cyclosporine. On envisagera par ailleurs un changement d'immunosuppresseur si la fonction rénale ne s'améliore pas après un réglage posologique ou si la dysfonction est, croit-on, causée par le traitement. La prudence s'impose lorsque le patient reçoit d'autres médicaments nuisant à la fonction rénale.

Protéinurie

La prise de Certican avec des inhibiteurs de la calcineurine après une transplantation rénale a été associée à une hausse de la protéinurie. Plus la concentration d'évérolimus est élevée, plus le risque est grand.

Chez des greffés rénaux présentant une légère protéinurie pendant un traitement immunosuppresseur d'entretien comprenant un inhibiteur de la calcineurine, on a fait état d'une aggravation de la protéinurie lors du remplacement de l'inhibiteur de la calcineurine par Certican. On a cependant constaté la réversibilité de cet effet lorsqu'on a interrompu le traitement par Certican pour revenir à l'inhibiteur de la calcineurine. L'innocuité et l'efficacité du passage de l'inhibiteur de la calcineurine à Certican chez ces patients n'ont pas été établies. On doit demeurer à l'affût de la protéinurie chez les patients traités par Certican.

Thrombose du greffon rénal

On a fait état d'un risque de thrombose rénale, artérielle et veineuse, conduisant à la perte du greffon, surtout au cours des 30 premiers jours suivant la transplantation (consulter l'**encadré** sous **Mises en garde et précautions**).

Respiratoire

Pneumopathie interstitielle / Pneumopathie inflammatoire non infectieuse

Des cas de pneumopathie interstitielle, comprenant une inflammation pulmonaire intraparenchymateuse (pneumonite) et/ou une fibrose d'étiologie non infectieuse, parfois mortelles, ont été rapportés chez des patients traités par la rapamycine ou l'un de ses dérivés, y compris Certican. On doit envisager un diagnostic de pneumopathie interstitielle en présence de symptômes évocateurs d'une pneumonie infectieuse, mais qui résistent à l'antibiothérapie, et lorsque les examens pertinents ont conduit à l'exclusion des autres causes non médicamenteuses, notamment infectieuses et néoplasiques. Dans la plupart des cas, l'état du patient s'est amélioré après l'arrêt du traitement par Certican et/ou l'ajout de glucocorticoïdes. On a toutefois fait état de cas mortels (consulter **Effets indésirables**).

Fonction sexuelle / Reproduction

Stérilité masculine

On décrit dans la littérature médicale des cas réversibles d'azoospermie et d'oligospermie chez des patients sous inhibiteur de mTOR. Les études de toxicologie précliniques ayant montré que

l'évérolimus pouvait réduire la spermatogenèse, la stérilité masculine compte au nombre des risques d'un traitement prolongé par Certican.

Peau

Le traitement par Certican a été associé à l'apparition d'un œdème de Quincke. Dans la majorité des cas signalés, le patient prenait en concomitance des inhibiteurs de l'ECA.

Affections vasculaires

Une vascularite leucocytoclasique est survenue chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR, dont Certican. Cet effet a été réversible à l'arrêt du traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes

Comme l'évérolimus s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique lors des études menées chez l'animal, il peut avoir des effets néfastes sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Dans les études animales, cette toxicité s'est manifestée par des morts, des malformations et de faibles poids fœtaux (consulter **Reproduction et tératologie**).

On n'a mené aucune étude comparative rigoureuse sur l'emploi de l'évérolimus chez la femme enceinte. Par conséquent, l'emploi de l'évérolimus pendant la grossesse ne devrait pas être envisagé, à moins que les avantages potentiels ne l'emportent sur les risques pour l'embryon ou le fœtus. Une méthode contraceptive hautement efficace doit être utilisée avant le début du traitement par l'évérolimus, pendant le traitement et pendant les 8 semaines qui suivent son interruption.

Femmes qui allaitent

On ignore si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel. L'évérolimus et / ou ses métabolites sont passés aisément dans le lait de rates, où leur concentration était 3,5 fois plus élevée que dans le sérum maternel. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et que l'évérolimus pourrait avoir des effets indésirables graves chez le nourrisson, les femmes ne devraient pas allaiter pendant un traitement par Certican (consulter **Pharmacologie clinique**).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Certican n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents receveurs d'une greffe rénale (consulter **Pharmacologie clinique, Populations particulières**).

Gériatrie (> 65 ans)

On ne possède qu'une expérience clinique limitée sur l'emploi de Certican chez les patients de 65 ans ou plus. Cependant, rien n'indique qu'il faille prescrire aux personnes âgées une dose différente de celle d'adultes plus jeunes (consulter **Pharmacologie clinique, Populations particulières**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance du traitement par l'évérolimus

On recommande de mesurer régulièrement, au moyen d'une méthode de dosage appropriée, la concentration d'évérolimus dans le sang entier chez tous les patients. Une analyse des relations exposition-efficacité et exposition-innocuité a montré une plus faible incidence de rejets aigus confirmés par biopsie chez les greffés rénaux ayant atteint des concentrations minimales d'évérolimus dans le sang entier (C_0) $\geq 3,0$ ng/mL que chez ceux dont ces concentrations étaient inférieures à 3,0 ng/mL. La limite supérieure de l'intervalle thérapeutique recommandée se situe à 8 ng/mL. Les plages recommandées pour l'évérolimus ont été déterminées par méthode chromatographique. Elle devrait se situer entre 3 et 8 ng/mL (consulter **Pharmacologie clinique**). On doit porter une attention vigilante aux signes et symptômes cliniques, aux biopsies tissulaires et aux résultats des épreuves de laboratoire.

La surveillance des concentrations d'évérolimus dans le sang entier revêt une importance particulière dans les contextes suivants : atteinte hépatique, prise concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs de la CYP3A4, passage d'une préparation de cyclosporine à une autre et diminution de la dose de cyclosporine en vue de l'obtention de la concentration cible recommandée (consulter **Pharmacologie clinique**).

Idéalement, on devrait se fonder sur les concentrations minimales (C_0) mesurées 4 ou 5 jours après un changement de dose pour déterminer si un autre réglage posologique s'impose. Il y a interaction entre la cyclosporine et l'évérolimus, si bien que les concentrations d'évérolimus peuvent diminuer en cas d'exposition moindre à la cyclosporine (consulter **Interactions médicamenteuses**).

Surveillance du traitement par la cyclosporine

Lorsque la cyclosporine est administrée en association avec l'évérolimus, on doit en réduire la dose et revoir à la baisse l'éventail des concentrations minimales cibles dans le sang entier, le tout afin de diminuer le risque de néphrotoxicité (consulter **Mises en garde et précautions, Interactions médicamenteuses** et **Pharmacologie clinique**).

Transplantation rénale : éventail des concentrations minimales de cyclosporine recommandées

Cyclosporine : C_0 cible (ng/mL)	1 ^{er} mois	2 ^e -3 ^e mois	4 ^e -5 ^e mois	6 ^e -12 ^e mois
Groupes Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Pour connaître les taux mesurés, consulter **Pharmacodynamie**.)

Le traitement par la cyclosporine devrait débuter le plus tôt possible – et au plus tard 48 heures – après la reperfusion du greffon; quant au réglage posologique en vue de l'atteinte des concentrations cibles, il devrait débuter à partir du 5^e jour.

On possède peu de données sur le réglage posologique de l'évérolimus en présence de concentrations minimales réduites de cyclosporine, à savoir 25-50 ng/mL, après les 12 mois qui suivent la transplantation rénale. Avant de diminuer la dose de cyclosporine, on doit s'assurer que la concentration minimale de l'évérolimus à l'état d'équilibre dans le sang entier est d'au moins 3 ng/mL. Il y a interaction entre la cyclosporine et l'évérolimus, si bien que les concentrations d'évérolimus peuvent diminuer en cas d'exposition moindre à la cyclosporine (consulter **Interactions médicamenteuses**).

Le tableau 1 montre les concentrations minimales médianes mesurées au cours d'un essai clinique.

Tableau 1 Essai A2309 : Concentrations sanguines minimales de cyclosporine et d'évérolimus

Concentrations minimales (ng/mL)	Groupe Certican (cyclosporine faiblement dosée)		AMP (cyclosporine aux doses habituelles)	
	Certican à 1,5 mg		Myfortic* à 1,44 g	
Cyclosporine	C ₀	C ₂	C ₀	C ₂
7 ^e jour	195 ± 106	847 ± 412	239 ± 130	934 ± 438
1 ^{er} mois	173 ± 84	770 ± 364	250 ± 119	992 ± 482
3 ^e mois	122 ± 53	580 ± 322	182 ± 65	821 ± 273
6 ^e mois	88 ± 55	408 ± 226	163 ± 103	751 ± 269
9 ^e mois	55 ± 24	319 ± 172	149 ± 69	648 ± 265
12 ^e mois	55 ± 38	291 ± 155	137 ± 55	587 ± 241
Évérolimus	(C ₀ cible : 3-8)			
7 ^e jour	4,5 ± 2,3		-	-
1 ^{er} mois	5,3 ± 2,2		-	-
3 ^e mois	6,0 ± 2,7		-	-
6 ^e mois	5,3 ± 1,9		-	-
9 ^e mois	5,3 ± 1,9		-	-
12 ^e mois	5,3 ± 2,3		-	-

Les chiffres reflètent les moyennes ± ÉT des valeurs mesurées; C₀ = concentration minimale et C₂ = concentration 2 heures après l'administration du médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données ci-après rendent compte de l'exposition à l'évérolimus dans le cadre d'un essai ouvert avec répartition aléatoire mené chez des transplantés rénaux *de novo* traités par l'évérolimus (avec surveillance de la concentration) à une dose initiale de 1,5 mg par jour (concentration minimale cible : 3 à 8 ng/mL) et de la cyclosporine à doses réduites (n = 274) ou

par de l'acide mycophénolique (n = 273) avec de la cyclosporine aux doses habituelles. Tous les sujets ont reçu un traitement d'induction par le basiliximab, ainsi que des corticostéroïdes. La population était âgée de 18 à 70 ans, et plus de 43 % des sujets avaient 50 ans ou plus. Plus de 63 % des receveurs étaient des hommes et plus de 64 % étaient de type caucasien. Les deux groupes étaient comparables sur le plan démographique. Les maladies les plus fréquentes ayant conduit à la transplantation, représentées équitablement au sein des deux groupes, étaient l'hypertension / néphrosclérose, la glomérulonéphrite / maladie glomérulaire et le diabète sucré.

On a consigné systématiquement les effets indésirables pendant cet essai.

Les patients ayant interrompu leur traitement étaient significativement plus nombreux dans le groupe évérolimus à 1,5 mg/jour (83/277; 30,0 %) que dans le groupe témoin (60/277; 21,7 %). La plupart des arrêts de traitement prématurés ont été motivés par la survenue d'effets indésirables : 18,1 % dans le groupe évérolimus, contre 9,4 % chez les témoins ($p = 0,004$). Cet écart tient principalement à des différences significatives entre les deux groupes chez les sujets féminins. On a continué de consigner les effets indésirables jusqu'à 7 jours après l'interruption prématurée du traitement à l'étude et jusqu'à 30 jours dans le cas des effets indésirables graves.

Au total, l'incidence des effets indésirables graves s'est chiffrée à 56,6 % dans le groupe évérolimus et à 53,8 % dans le groupe Myfortic*. Au chapitre des effets indésirables graves, ce sont les infections et les infestations qui ont affiché la plus forte incidence dans les deux groupes (19,7 % dans le groupe évérolimus et 25,3 % dans le groupe témoin). La différence s'explique essentiellement par une plus forte incidence d'infections virales, principalement à cytomégalovirus (CMV) et à virus BK, dans le groupe Myfortic*. Viennent ensuite les blessures, l'empoisonnement et les complications liées à l'intervention (14,2 % dans le groupe évérolimus et 11,7 % dans le groupe témoin), puis les troubles rénaux et urinaires (10,2 % dans le groupe évérolimus et 13,2 % dans le groupe témoin) et, enfin, les troubles vasculaires (9,5 % dans le groupe évérolimus et 7,3 % dans le groupe témoin).

En tout, 13 patients sont morts pendant les 12 premiers mois de l'essai, plus précisément 7 (2,5 %) dans le groupe évérolimus et 6 (2,2 %) dans le groupe témoin. Les causes de décès les plus fréquentes dans les deux groupes ont été les maladies cardiaques et les infections.

On a dénombré 12 (4,3 %) pertes du greffon chez les sujets sous évérolimus et 9 (3,2 %) chez les témoins au cours des 12 mois de l'étude. Dans le groupe évérolimus, 4 de ces dernières ont été causées par une thrombose rénale artérielle et 2, par une thrombose rénale veineuse (2,2 %); à titre comparatif, on a signalé 2 thromboses rénales artérielles dans le groupe témoin (0,7 %) (consulter **Mises en garde et précautions**).

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) dans le groupe évérolimus ont été l'œdème périphérique, la constipation, l'hypertension, les nausées, l'anémie, les infections urinaires et l'hyperlipidémie.

Infections

L'incidence globale des infections bactériennes, fongiques et virales signalées au nombre des effets indésirables a été plus élevée dans le groupe témoin (68 %) que dans le groupe évérolimus (64 %), surtout en raison d'infections virales plus nombreuses (21 % chez les témoins contre 10 % chez les sujets sous évérolimus). L'incidence des infections à CMV répertoriées parmi les effets indésirables s'est établie à 8,4 % dans le groupe témoin, par rapport à 1,1 % dans le groupe évérolimus; enfin, on a enregistré une incidence d'infections graves à CMV de 3 % dans le groupe témoin et de 0 % dans le groupe évérolimus (consulter **Mises en garde et précautions**).

Infections à virus BK

L'incidence des infections à virus BK a été moindre dans le groupe évérolimus (2 patients; 0,7 %) que dans le groupe témoin (11 patients; 4,0 %). Un des deux cas chez les sujets traités par l'évérolimus et deux des 11 cas chez les témoins ont été rangés dans la catégorie des effets indésirables graves. À noter cependant que ces infections à virus BK n'ont conduit à perte du greffon dans aucun des groupes.

Cicatrisation des plaies et accumulation de liquide

Une recherche rétrospective et une demande de données supplémentaires ont révélé la survenue de problèmes de cicatrisation. L'incidence de ces manifestations – lymphocèle, sérome, hématome, désunion des sutures de la plaie, hernie incisionnelle et infections – s'est chiffrée à 35 % dans le groupe évérolimus, comparativement à 26 % dans le groupe témoin. On a dû procéder à une excision peropératoire de débris ou au drainage de la plaie par suite de complications ainsi qu'au drainage de lymphocèles et de séromes chez un plus grand nombre de sujets sous évérolimus que de témoins.

Les effets indésirables liés à une importante accumulation de liquide, notamment l'œdème – mais d'autres types de manifestations aussi –, sont survenus à une incidence de 45 % dans le groupe évérolimus et de 40 % dans le groupe témoin (consulter **Mises en garde et précautions**).

Néoplasmes

On a signalé la survenue d'effets indésirables prenant la forme de néoplasmes malins ou bénins chez 3,3 % des patients traités par l'évérolimus et 5,9 % des témoins. Les néoplasmes les plus fréquents pendant l'essai ont été les carcinomes basocellulaires, les carcinomes épidermoïdes, le papillome cutané et la kératose séborrhéique. Dans le groupe évérolimus, un sujet qui avait subi l'excision d'un mélanome avant la transplantation est mort d'un mélanome métastatique (consulter l'**encadré** sous **Mises en garde et précautions**).

Diabète d'apparition récente

Bien que les effets indésirables liés au diabète soient survenus à une incidence comparable dans les deux groupes, le diabète d'apparition récente a été plus fréquent chez les sujets sous

évérolimus que chez les témoins (9,1 % contre 6,6 %), du moins si l'on en juge par les communications d'effets indésirables et les valeurs aléatoires de la glycémie.

Effets endocriniens chez l'homme

Dans le groupe évérolimus, le taux sérique de testostérone a diminué et le taux de FSH a augmenté, de manière significative dans un cas comme dans l'autre, mais aucun changement significatif n'a été observé chez les témoins. Dans les deux groupes, les taux moyens de testostérone et de FSH sont demeurés dans les limites de la normale, quoique le taux moyen de FSH se situait à la limite supérieure de la normale (11,1 U/L) dans le groupe évérolimus. On a signalé plus de cas de dysfonction érectile chez les sujets sous évérolimus que chez les témoins (5,1 % comparativement à 2,1 %).

Le tableau 2 permet de comparer l'incidence des effets indésirables apparus pendant le traitement chez ≥ 10 % des patients traités par de l'évérolimus avec cyclosporine à doses réduites ou par de l'acide mycophénolique avec cyclosporine aux doses habituelles, ou l'incidence observée avec le médicament de comparaison, si la manifestation est reconnue comme un effet indésirable de ce dernier. Les effets indésirables, répertoriés suivant les systèmes ou organes du MedDRA, sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 2 Taux d'incidence des effets indésirables fréquents (≥ 10 % dans un des groupes), selon les principaux systèmes ou organes et les termes privilégiés

Système ou organe Terme privilégié	Certican (évérolimus) à 1,5 mg Avec cyclosporine à doses réduites N = 274 / n (%)	Myfortic* (acide mycophénolique) à 1,44 g Avec cyclosporine aux doses habituelles N = 273 / n (%)
Tout effet indésirable*	271 (98,9)	270 (98,9)
Affections du sang et du système lymphatique	93 (33,9)	111 (40,7)
Anémie	70 (25,5)	68 (24,9)
Leucopénie	8 (2,9)	33 (12,1)
Affections gastro-intestinales	196 (71,5)	207 (75,8)
Constipation	105 (38,3)	117 (42,9)
Nausées	79 (28,8)	85 (31,1)
Diarrhée	51 (18,6)	54 (19,8)
Vomissements	40 (14,6)	60 (22,0)
Douleurs abdominales	36 (13,1)	42 (15,4)
Dyspepsie	12 (4,4)	31 (11,4)
Douleurs abdominales hautes	9 (3,3)	30 (11,0)
Affections générales et anomalies au site d'administration	181 (66,1)	160 (58,6)

Œdème périphérique	123 (44,9)	108 (39,6)
Pyrexie	51 (18,6)	40 (14,7)
Fatigue	25 (9,1)	28 (10,3)
Infections et infestations	169 (61,7)	185 (67,8)
Infection urinaire	60 (21,9)	63 (23,1)
Infection des voies respiratoires supérieures	44 (16,1)	49 (17,9)
Blessures, empoisonnements et complications liées à l'intervention	163 (59,5)	163 (59,7)
Douleur au point d'incision	45 (16,4)	47 (17,2)
Douleur au cours de la procédure	40 (14,6)	37 (13,6)
Investigations	137 (50,0)	133 (48,7)
Hausse de la créatininémie	48 (17,5)	59 (21,6)
Affections métaboliques et nutritionnelles	222 (81,0)	199 (72,9)
Hyperlipidémie	57 (20,8)	43 (15,8)
Hyperkaliémie	49 (17,9)	48 (17,6)
Hypercholestérolémie	47 (17,2)	34 (12,5)
Dyslipidémie	41 (15,0)	24 (8,8)
Hypomagnésémie	37 (13,5)	40 (14,7)
Hypophosphatémie	35 (12,8)	35 (12,8)
Hyperglycémie	34 (12,4)	38 (13,9)
Hypokaliémie	32 (11,7)	32 (11,7)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	112 (40,9)	105 (38,5)
Douleurs aux extrémités	32 (11,7)	29 (10,6)
Douleurs dorsales	30 (10,9)	28 (10,3)
Affections du système nerveux	92 (33,6)	109 (39,9)
Céphalées	49 (17,9)	40 (14,7)
Affections psychiatriques	90 (32,8)	72 (26,4)
Insomnie	47 (17,2)	43 (15,8)
Affections rénales et urinaires	112 (40,9)	124 (45,4)
Hématurie	33 (12,0)	33 (12,1)
Dysurie	29 (10,6)	28 (10,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	86 (31,4)	93 (34,1)
Toux	20 (7,3)	30 (11,0)
Affections vasculaires	122 (44,5)	124 (45,4)
Hypertension	81 (29,6)	82 (30,0)

* Effets signalés dans la population de l'analyse d'innocuité, à savoir tous les patients soumis à la répartition aléatoire ayant reçu au moins une dose du traitement et chez lesquels l'innocuité a été évaluée au moins une fois après le début de l'étude.

L'essai décrit ci-dessus comptait un troisième groupe, qui recevait de l'évérolimus à raison de 3,0 mg par jour (1,5 mg 2 fois/jour; concentrations minimales cibles : 6 à 12 ng/mL) avec de la cyclosporine à doses réduites. L'évérolimus fortement dosé s'est révélé aussi efficace que le traitement à plus faible dose, mais globalement moins avantageux sur le plan de l'innocuité, si bien qu'on ne peut recommander l'administration de fortes doses d'évérolimus. Sur 279 sujets, 95 (34,1 %) ont cessé de prendre le médicament, dont 57 (20,4 %) à cause d'effets indésirables. Les manifestations ayant le plus souvent conduit à l'interruption du traitement par l'évérolimus à forte dose ont été les blessures, les empoisonnements et les complications liées à l'intervention (évérolimus à 1,5 mg : 5,1 %; évérolimus à 3,0 mg : 7,2 %; témoins : 2,2 %), les infections (1,5 %; 6,1 %; 2,9 %), les maladies rénales et urinaires (4,0 %; 6,5 %; 3,7 %) et les maladies gastro-intestinales (1,1 %; 2,5 %; 2,2 %).

Parmi les effets indésirables signalés nettement plus souvent (5 % ou plus) dans l'un des groupes évérolimus que dans le groupe témoin sous acide mycophénolique, notons : l'anémie (évérolimus à 1,5 mg : 25,5 %; évérolimus à 3,0 mg : 30,9 %; témoins : 24,9 %), l'acné (9,5 %; 14,7 %; 8,4 %), la dyslipidémie (15,0 %; 12,9 %; 8,8 %), l'hypercholestérolémie (17,2 %; 18,0 %; 12,5 %), l'hyperlipidémie (20,8 %; 21,6 %; 15,8 %), les lymphocèles (7,7 %; 12,2 %; 5,9 %), l'œdème périphérique (44,9 %; 43,2 %; 39,6 %), la protéinurie (9,1 %; 12,9 %; 7,3 %) et la stomatite ou les ulcères buccaux (8,4 %; 7,9 %; 2,6 %).

On trouve ci-après la liste des effets indésirables moins courants (l'astérisque [*] signifie que des observations évoquent un lien possible ou probable avec le traitement, donc un effet indésirable éventuel), c'est-à-dire signalés chez ≥ 1 % à < 10 % des patients traités par l'évérolimus.

Affections du sang et du système lymphatique : leucocytose, leucopénie, adénopathie, thrombocytémie, thrombocytopénie,* coagulopathie*, microangiopathie thrombotique (MAT), purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et syndrome hémolytique et urémique (SHU)*

Affections cardiaques et vasculaires : angine de poitrine, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, tachycardie, hypertension, y compris crise hypertensive*, hypotension, thrombose veineuse, y compris thrombose veineuse profonde*, thrombose du greffon*, épistaxis, lymphocèle

Affections endocriniennes : manifestations cushingoïdes, hyperparathyroïdie

Affections oculaires : cataracte, vue brouillée

Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales*, météorisme abdominal, dyspepsie, dysphagie, malaise épigastrique, reflux gastro-œsophagien, hypertrophie gingivale, hématémèse, hémorroïdes, iléus, ulcères buccaux, douleur oropharyngée, péritonite, stomatite*, pancréatite*

Affections générales et anomalies au site d'administration : malaise thoracique, douleurs thoraciques, frissons, fatigue, malaise, œdème, y compris œdème généralisé*, troubles de la cicatrisation*, douleurs

Affections hépatobiliaires : hausse des enzymes hépatiques, hausse de la bilirubine*

Infections et infestations : infections virales, bactériennes et fongiques*, y compris pneumonie, septicémie, infection urinaire, infection à virus BK, bactériémie, bronchite, candidose, cellulite, folliculite, gastro-entérite, grippe, rhinopharyngite, onychomycose, candidose buccale, ostéomyélite, pneumonie, sinusite, pied d'athlète, urétrite, infection urinaire, infection d'une plaie, infections herpétiques, conjonctivite

Blessures, empoisonnements et complications liées à l'intervention : complications au point d'incision, y compris infections*, épanchement périnéphrique*, sérome*, désunion des sutures d'une plaie*, hernie incisionnelle, hématome périnéphrique, épanchement liquidien intra-abdominal localisé*, lymphocèle*, lymphorragie*

Affections métaboliques et nutritionnelles : hausse du taux d'urée sanguine, acidose, anorexie, déshydratation, diabète sucré*, rétention liquidienne, goutte, hypercalcémie, hypercholestérolémie*, hyperphosphatémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hyponatrémie, carence en fer, carence en vitamine B12

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, œdème articulaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs musculosquelettiques, myalgie*, ostéopénie, ostéoporose, spondylite

Affections du système nerveux : étourdissements, hémiparésie, hypoesthésie, paresthésie, somnolence, syncope, tremblements*

Affections psychiatriques : agitation, anxiété, dépression, hallucinations

Affections rénales et urinaires : spasme vésical, hydronéphrose, miction impérieuse, néphrite interstitielle, pollakiurie, polyurie, protéinurie*, pyurie, thrombose rénale artérielle, insuffisance rénale aiguë, dysfonction rénale, rétention urinaire, nécrose tubulaire rénale*

Affections du système reproducteur et des seins : dysfonction érectile*, kyste ovarien, œdème scrotal

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : atélectasie, toux, dyspnée, congestion nasale, épanchements pleuraux*, œdème pulmonaire, rhinorrhée, congestion sinusale, respiration sifflante

Affections cutanées et sous-cutanées : alopecie, dermatite acnéiforme, hirsutisme, hyperhidrose, hypertrichose, néoplasme cutané (malin ou non précisé), sueurs nocturnes, prurit, éruption cutanée*, œdème de Quincke*

On a également observé, quoique moins souvent (< 1 %) les effets indésirables graves suivants :

- hémolyse*
- pancytopénie*
- hypogonadisme mâle
- affections hépatiques*, hépatite*, ictère*

- pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire non infectieuse*, protéinose alvéolaire pulmonaire*
- vascularite leucocytoclasique*

Lors d'essais cliniques antérieurs, l'association d'évérolimus à dose fixe et de cyclosporine aux doses habituelles a souvent entraîné une hausse de la créatininémie ainsi que des valeurs moyennes et médianes de créatininémie plus élevées que dans l'essai dont il est question ici, mené avec des doses réduites de cyclosporine. L'évérolimus augmente donc la néphrotoxicité de la cyclosporine; aussi ne devrait-il être administré qu'avec des doses réduites de cyclosporine et une surveillance régulière des concentrations.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Les taux de déclaration calculés à partir des effets indésirables signalés de façon spontanée après la commercialisation des médicaments sous-estiment généralement les risques associés aux traitements par ces produits. Les effets indésirables suivants ont été rapportés de façon spontanée depuis la commercialisation de Certican. On ne peut exclure la possibilité d'un lien causal entre ces effets et le traitement par Certican. Les effets indésirables, énumérés suivant les systèmes ou organes du MedDRA, sont présentés par ordre décroissant de gravité. Sont répertoriés les effets indésirables observés chez les receveurs d'un organe autre que le rein (cœur ou foie) et ceux associés à l'emploi de l'évérolimus dans le traitement de diverses formes de cancer.

Affections cardiaques : épanchement péricardique (plus particulièrement rapporté après une transplantation cardiaque)

Affections vasculaires : vascularite leucocytoclasique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : protéinose alvéolaire pulmonaire

Affections cutanées et sous-cutanées : érythrodermie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'évérolimus est métabolisé principalement par la CYP3A4 dans le foie et, dans une certaine mesure, dans la paroi intestinale; c'est également un substrat de la glycoprotéine P, transporteur d'efflux de nombreux médicaments. Par conséquent, les substances qui agissent sur la CYP3A4 ou sur la glycoprotéine P peuvent influencer sur l'absorption par voie générale et l'élimination de l'évérolimus. L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs (p. ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, ritonavir) et inducteurs (p. ex., rifampine, rifabutine) de la CYP3A4 n'est pas recommandée. Par ailleurs, les inhibiteurs de la glycoprotéine P (p. ex., digoxine, cyclosporine) peuvent diminuer l'efflux d'évérolimus hors des cellules intestinales et, de ce fait, augmenter la concentration sanguine du médicament. Comme l'évérolimus a inhibé, par compétition, la CYP3A4 et la CYP2D6 in vitro, il pourrait élever la

concentration de médicaments éliminés par ces enzymes. On doit donc se montrer prudent lorsqu'on administre de l'évérolimus en concomitance avec des substrats de la CYP3A4 et de la CYP2D6 assortis d'un index thérapeutique étroit (consulter **Surveillance du traitement**).

Les études d'interaction in vivo ont toutes été menées sans administration concomitante de cyclosporine. On trouve ci-après un exposé sur les interactions pharmacocinétiques qui se produisent lorsque l'évérolimus est pris en concomitance avec d'autres médicaments. Seuls les médicaments mentionnés ci-après ont fait l'objet d'études d'interaction avec l'évérolimus.

Interactions médicament-médicament

Cyclosporine (inhibiteur de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P et substrat de la CYP3A4)

La prise concomitante d'une dose unique de cyclosporine a accru de manière significative la C_{max} et l'ASC estimées de l'évérolimus à l'état d'équilibre (consulter **Pharmacologie clinique**). Une modification de la dose de cyclosporine pourrait donc imposer un réglage de la posologie de l'évérolimus (consulter **Posologie et administration**). L'évérolimus a eu un effet clinique minime sur les paramètres pharmacocinétiques de la cyclosporine chez des receveurs de greffe traités par ce dernier agent (Neoral*).

Rifampine (puissants inducteurs de la CYP3A4)

Chez des sujets sains, l'administration d'une dose unique d'évérolimus après de multiples doses de rifampine a entraîné une augmentation de la clairance de l'évérolimus de près de 3 fois de même qu'une diminution de la C_{max} (de 58 %) et de l'ASC estimées. L'association de l'évérolimus à la rifampine n'est donc pas recommandée (consulter **Mises en garde et précautions** et **Pharmacologie clinique**).

Kétoconazole

L'administration de multiples doses de kétoconazole à des volontaires sains a augmenté significativement les valeurs estimées de la C_{max} , de l'ASC et de la demi-vie d'une dose unique d'évérolimus. On conseille donc d'éviter la prise d'évérolimus avec de puissants inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, ritonavir; consulter **Mises en garde et précautions** et **Pharmacologie clinique**).

Érythromycine

L'administration de multiples doses d'érythromycine à des volontaires sains a augmenté significativement les valeurs estimées de la C_{max} , de l'ASC et de la demi-vie d'une dose unique d'évérolimus. S'il y a traitement concomitant par l'érythromycine, on doit surveiller la concentration sanguine de l'évérolimus et régler la posologie au besoin (consulter **Pharmacologie clinique**).

Vérapamil (substrat de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P)

L'administration de multiples doses de vérapamil à des volontaires sains a augmenté significativement les valeurs estimées de la C_{max} et de l'ASC d'une dose unique d'évérolimus. La demi-vie de l'évérolimus est cependant demeurée inchangée. S'il y a traitement concomitant par le vérapamil, on doit surveiller la concentration sanguine de l'évérolimus et régler la posologie au besoin (consulter **Pharmacologie clinique**).

Atorvastatine (substrat de la CYP3A4) et pravastatine (substrat de la glycoprotéine P)

L'administration d'une dose unique d'évérolimus avec soit de l'atorvastatine, soit de la pravastatine, à des sujets sains n'a pas eu d'effet clinique digne de mention sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine, de la pravastatine ni de l'évérolimus, non plus que sur la bioréactivité de l'HMG-CoA réductase dans le plasma. Toutefois, on ne saurait conclure que ces résultats valent aussi pour d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. On doit demeurer à l'affût de la rhabdomyolyse et des autres effets indésirables décrits dans la monographie de ces produits.

Simvastatine et lovastatine

En raison d'une interaction avec la cyclosporine, on déconseillait fortement le recours à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels que la simvastatine et la lovastatine, lors des essais cliniques sur l'emploi d'évérolimus avec de la cyclosporine chez des receveurs de greffe rénale (consulter **Mises en garde et précautions**).

Midazolam (substrat de la CYP3A4)

Lors d'une étude en deux phases à séquence fixe avec permutation des groupes sur les interactions médicamenteuses, 25 sujets en bonne santé ont reçu une dose unique de 4 mg de midazolam par voie orale durant la première phase. Durant la deuxième phase, ils ont reçu l'évérolimus à 10 mg 1 fois par jour pendant 5 jours, la dernière dose étant accompagnée d'une dose unique de 4 mg de midazolam. La C_{max} du midazolam a augmenté d'un facteur de 1,25 (IC à 90 % de 1,14 à 1,37) et son ASC_{inf} , d'un facteur de 1,30 (IC à 90 % de 1,22 à 1,39). La demi-vie du midazolam est demeurée inchangée. Cette étude révèle que l'évérolimus inhibe légèrement la CYP3A4.

Octréotide

L'administration concomitante d'évérolimus et d'octréotide à libération prolongée a entraîné l'augmentation de la C_{min} de l'octréotide selon un rapport moyen géométrique (évéroliumus/placebo) de 1,47.

Autres interactions possibles

Les médicaments qui inhibent modérément la CYP3A4 et la glycoprotéine P (p. ex., le fluconazole; les antibiotiques macrolides; la nifédipine et le diltiazem; le nelfinavir, l'indinavir et l'amprénavir) peuvent accroître les concentrations sanguines d'évérolimus. À l'inverse, les inducteurs de la CYP3A4 (p. ex., le millepertuis [*Hypericum perforatum*]; les anticonvulsivants :

carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne; l'éfavirenz et la névirapine) peuvent intensifier le métabolisme de l'évérolimus et réduire ainsi sa concentration dans le sang.

Vaccination

Les immunosuppresseurs peuvent altérer la réponse aux vaccins, qui peuvent dès lors se révéler moins efficaces pendant le traitement par Certican (consulter **Mises en garde et précautions**). Il convient d'éviter l'administration de vaccins vivants, notamment le vaccin intranasal contre la grippe, le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, le vaccin antipolio oral, le vaccin BCG, le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin contre la varicelle ainsi que le vaccin antityphoïdique TY21a (cette liste n'est pas exhaustive).

Interactions médicament-aliment

Comme le pamplemousse et le jus de pamplemousse inhibent l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et la glycoprotéine P, le patient traité par l'évérolimus et la cyclosporine doit les éviter (consulter **Pharmacologie clinique**).

Interactions médicament-herbe médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P. L'évérolimus étant un substrat tant de la CYP3A4 que de la glycoprotéine P, sa concentration dans le sang entier pourrait diminuer chez le patient prenant du millepertuis pendant un traitement par Certican.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

On n'a pas réalisé d'étude sur les interactions possibles entre l'évérolimus, la cyclosporine et les épreuves de laboratoire courantes.

Effets du médicament sur le style de vie

En raison du risque d'apparition de lésions cutanées cancéreuses lié à tout traitement immunosuppresseur, il convient de limiter l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (UV) par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire doté d'un facteur de protection élevé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Certican ne doit être administré que par voie orale.

Seuls les médecins expérimentés dans le traitement immunosuppresseur post-transplantation et pouvant surveiller les concentrations d'évérolimus dans le sang entier peuvent amorcer un traitement par Certican et en assurer le suivi.

Administration

Adulte ayant subi une transplantation rénale

Posologie

Chez l'adulte ayant subi une greffe rénale, on recommande d'amorcer le traitement par une dose d'évérolimus de 0,75 mg prise par voie orale 2 fois par jour, à 12 heures d'intervalle (1,5 mg/jour), en association avec de la cyclosporine à doses réduites et des corticostéroïdes. Régler la dose d'entretien de manière que les concentrations minimales d'évérolimus se maintiennent entre 3 et 8 ng/mL.

Administration

On doit administrer Certican et la cyclosporine le plus tôt possible après la transplantation (consulter **Surveillance du traitement** et **Essais cliniques**).

Les comprimés Certican doivent être avalés entiers avec un verre d'eau; ils ne doivent pas être écrasés avant l'ingestion.

Certican doit être pris avec ou sans aliments, mais toujours de la même manière, en même temps que la cyclosporine.

Un réglage de la posologie de l'évérolimus peut s'imposer selon la concentration sanguine du médicament, sa tolérabilité, la réponse du patient, un changement des médicaments pris en concomitance ou la situation clinique. On peut régler la posologie tous les 4-5 jours (consulter **Surveillance du traitement**). Lorsque le patient tolère bien son traitement par voie orale, on devrait lui adjoindre de la prednisone par voie orale. On peut diminuer progressivement la dose du glucocorticoïde selon l'état du patient et le fonctionnement du greffon.

Considérations posologiques (voir également ci-dessus)

Pédiatrie

On ne dispose pas de données solides venant étayer l'utilisation de Certican chez les enfants et les adolescents.

Gériatrie (≥ 65 ans)

L'expérience clinique est limitée chez les patients de > 65 ans. On estime que la clairance de l'évérolimus administré par voie orale diminue quelque peu, soit de 0,33 % par année, chez l'adulte (âges extrêmes de la population étudiée : 16-70 ans). Il n'existe aucune différence apparente quant à la pharmacocinétique de l'évérolimus entre les patients > 65-70 ans et les patients plus jeunes. Rien n'indique donc qu'il faille prescrire aux personnes âgées une dose différente de celle d'adultes plus jeunes.

Insuffisants rénaux

Aucun réglage posologique n'est nécessaire (consulter **Pharmacocinétique**).

Insuffisants hépatiques

En présence d'un dysfonctionnement hépatique léger (A selon la classification de Child-Pugh), il faut administrer environ les 2/3 de la dose habituellement recommandée. Si le dysfonctionnement est modéré (classe B de Child-Pugh), la dose habituelle doit être réduite de moitié environ. Dans le cas d'un dysfonctionnement hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la dose doit être réduite d'au moins la moitié. Ces recommandations quant à la réduction de la dose reposent sur les résultats d'une étude de pharmacocinétique ayant évalué l'administration d'une dose unique. L'efficacité et l'innocuité n'ont pas été établies chez ces populations.

En cas de dysfonctionnement hépatique, on doit surveiller de près les concentrations minimales d'évérolimus dans le sang entier (C_0) et régler la posologie au besoin.

Posologie recommandée et réglage posologique

Voir ci-dessus.

Dose oubliée

On doit informer le patient que s'il oublie une dose, il doit la prendre dès qu'il y pense, puis prendre la dose suivante au moment habituel. Cependant, si l'heure de la dose suivante est toute proche, il ne doit pas prendre la dose oubliée; il ne doit jamais non plus doubler la dose suivante.

SURDOSAGE

Si l'on soupçonne un surdosage, on doit communiquer avec le centre antipoison régional.

On possède fort peu de données sur le surdosage chez l'être humain. On ne rapporte qu'un seul cas d'ingestion accidentelle de 1,5 mg d'évérolimus chez un enfant de 2 ans, qui n'a subi aucun effet délétère. On a administré des doses uniques ayant atteint 25 mg à des receveurs de greffe et observé une tolérabilité immédiate acceptable. De même, la tolérabilité immédiate s'est révélée acceptable après l'administration de doses uniques qui ont atteint 70 mg (sans cyclosporine).

L'application des mesures générales de maintien des fonctions vitales devrait suivre tous les cas de surdosage.

L'évérolimus n'est pas aisément dialysable (il est éliminé dans une proportion < 10 % dans les 6 heures suivant l'hémodialyse). Au cours des études menées chez les animaux, la toxicité aiguë de l'évérolimus s'est révélée faible. Ainsi, après l'administration de doses uniques de 2000 mg/kg (essai limite) par voie orale à des souris et à des rats, aucun animal n'est mort ni n'a été l'objet d'effets toxiques graves.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'évérolimus exerce son effet immunosuppresseur en inhibant la prolifération et l'expansion clonale des lymphocytes T et B activés par l'antigène, stimulées par l'interleukine.

Au sein de la cellule, l'évérolimus se lie à une protéine cytoplasmique, la FKBP-12 (*FK506 Binding Protein-12*), pour former le complexe immunosuppresseur actif. Ce complexe évérolimus-FKBP-12 se fixe à la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) et l'inhibe; mTOR est une kinase jouant un rôle régulateur clé et régissant la croissance et la prolifération cellulaires. L'évérolimus inhibe la phosphorylation de la protéine-kinase ribosomale p70-S6 (p70S6K), substrat de mTOR. Cette inhibition empêche la phosphorylation de la protéine ribosomale S6 et la synthèse protéique subséquente, ce qui coupe court au cycle cellulaire et inhibe la prolifération des cellules. Le complexe évérolimus-FKBP-12 n'a aucun effet sur l'activité de la calcineurine.

Pharmacodynamie

Pharmacologie préclinique

L'évérolimus inhibe l'activation et la prolifération des lymphocytes T et B, stimulées par les antigènes et les interleukines (IL-2 et IL-15).

Chez l'animal, y compris chez des primates non humains, l'évérolimus prévient efficacement le rejet des allogreffes, prolongeant du coup leur survie (allogreffe orthotopique du rein, allogreffe

hétérotopique du cœur et allogreffe pulmonaire unilatérale chez le rat; allogreffe orthotopique du rein et allogreffe pulmonaire unilatérale chez le macaque de Buffon). Comme on l'a vu dans l'allogreffe unilatérale pulmonaire chez le rat, l'évérolimus peut également stopper un processus de rejet en cours. Les études *in vitro* et les transplantations réalisées chez le rat ont montré qu'on obtenait une activité immunosuppressive synergique en associant l'évérolimus et la cyclosporine. D'ailleurs, chez le macaque de Buffon receveur d'une allogreffe pulmonaire unilatérale, l'association évérolimus-cyclosporine s'est révélée considérablement plus efficace que chacun de ces agents employé seul.

De plus, l'évérolimus inhibe la prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire stimulée par les facteurs de croissance. Or cette prolifération, provoquée par une lésion des cellules endothéliales et conduisant à la formation d'une néointima, constitue un processus clé de la pathogenèse du rejet chronique, déterminant la néphropathie de l'allogreffe et la vasculopathie de l'allogreffe cardiaque. Lors des études précliniques, l'évérolimus a inhibé la formation d'une néointima chez le rat receveur d'un allogreffeon aortique.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'évérolimus ont été déterminés à la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples à des adultes receveurs d'une greffe rénale, à des insuffisants hépatiques et à des sujets sains.

Paramètres pharmacocinétiques chez des receveurs d'une greffe rénale

L'évérolimus parvient à l'état d'équilibre en 4 jours, sa concentration dans le sang étant alors 2 à 3 fois plus élevée qu'après la première dose du médicament.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne +/- ÉT) après l'administration d'une dose de 0,75 mg 2 fois/jour

C _{max}	T _{max}	ASC	CL/F ¹	V _c /F ¹	Demi-vie (T _{1/2})
11,1 ± 4,6 ng/mL	1-2 h	75 + 31 ng.h/mL	8,8 L/h	110 L	30 + 11 h

1 Analyse pharmacocinétique de l'évérolimus menée dans la population réunie des études RADB251 et RADB201

Selon les estimations de la demi-vie obtenues auprès de 12 transplantés rénaux ayant reçu des doses uniques de 0,75 mg ou de 2,5 mg d'évérolimus en capsules avec leur traitement d'entretien par la cyclosporine, la pharmacocinétique de l'évérolimus est linéaire dans l'éventail posologique ayant une utilité clinique. Ainsi, chez des receveurs de greffe rénale sous traitement d'entretien et chez lesquels la cyclosporine était à l'état d'équilibre, des doses uniques de 0,75 mg et de 2,5 mg d'évérolimus ont eu une demi-vie de 30 ± 11 heures (valeurs extrêmes : 19-53 heures).

Absorption

L'évérolimus atteint sa concentration maximale de 1 à 2 heures après son administration par voie orale. Dans l'éventail posologique allant de 0,5 mg à 2 mg 2 fois/jour, la C_{max} et l'ASC de l'évérolimus parvenu à l'état d'équilibre sont proportionnelles à la dose chez les receveurs de greffe.

Effet des aliments

Chez 24 sujets sains, un petit-déjeuner à forte teneur en matières grasses (44,5 g) a réduit la C_{max} de l'évérolimus de 60 %, retardé la t_{max} de 1,3 heure (valeur médiane) et diminué l'ASC de 16 %, comparativement aux valeurs obtenues après une administration à des sujets à jeun. Afin de réduire au minimum la variabilité, le patient devrait toujours prendre l'évérolimus de la même manière, soit toujours avec ou toujours sans aliments.

Distribution

Le rapport sang-plasma de l'évérolimus est fonction de la concentration, allant de 17 à 73 % dans l'éventail de 5 à 5000 ng/mL. La substance se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 74 % chez les sujets sains et les sujets ayant une dysfonction hépatique modérée. Lors d'une étude pharmacocinétique portant sur une dose unique administrée à des transplantés rénaux sous traitement d'entretien, le volume de distribution apparent associé à la phase terminale (V_z/F) a été de $342 + 107$ L (valeurs extrêmes : 128 à 589 L).

Métabolisme

L'évérolimus est un substrat de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Administré par voie orale chez l'être humain, il est le principal composé en circulation dans le sang. On a décelé 6 métabolites importants de l'évérolimus dans le sang humain, dont 3 métabolites monohydroxylés, 2 produits à cycle ouvert formés par hydrolyse et 1 conjugué phosphatidylcholine de l'évérolimus. Ces métabolites ont également été observés chez les espèces animales utilisées dans les études de toxicité et ils ont présenté une activité environ 100 fois plus faible que celle de l'évérolimus lui-même. Par conséquent, on estime que c'est la substance mère qui exerce la plus grande partie de l'activité pharmacologique globale.

Excrétion

Après l'administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarké à des transplantés sous cyclosporine, on a récupéré l'essentiel (80 %) de la radioactivité dans les fèces et une quantité minime seulement (5 %) dans l'urine. On n'a retrouvé la molécule mère ni dans l'urine ni dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de Certican n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents receveurs d'une greffe rénale.

Gériatrie

On estime que la clairance de l'évérolimus administré par voie orale diminue quelque peu, soit de 0,33 % par année, chez l'adulte (âges extrêmes de la population étudiée : de 16 à 70 ans). Rien n'indique toutefois qu'il faille prescrire aux personnes âgées une dose différente de celle d'adultes plus jeunes.

Race

Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, la clairance de l'évérolimus administré par voie orale (CL/F) est, en moyenne, 20 % plus élevée chez les transplantés de race noire.

Dysfonction ou insuffisance hépatique

Chez 6 sujets présentant une dysfonction hépatique légère (classe A de Child-Pugh), l'ASC moyenne de l'évérolimus était 1,6 fois supérieure à celle qui a été observée chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. Dans deux groupes d'études indépendantes comportant 8 et 9 sujets atteints d'une dysfonction modérée (classe B de Child-Pugh), l'ASC moyenne était augmentée de 2,1 et 3,3 fois, respectivement. Chez 6 sujets qui présentaient une dysfonction hépatique grave (classe C de Child-Pugh), l'ASC moyenne était de 3,6 plus élevée. Les demi-vies moyennes étaient de 52, 59 et 78 heures en présence d'une dysfonction hépatique légère, modérée et grave, respectivement. Les demi-vies prolongées retardent l'obtention des concentrations sanguines à l'état d'équilibre.

En présence d'une dysfonction hépatique modérée, il convient de surveiller étroitement les concentrations minimales d'évérolimus dans le sang entier (C_0) et de régler la posologie au besoin.

Dysfonction ou insuffisance rénale

La fonction rénale post-transplantation (clairance de la créatinine : 11-107 mL/min) n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques de l'évérolimus.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposage

Conserver à une température de 15 à 30 °C, dans l'emballage d'origine. Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique

Description des comprimés Certican			
Teneur	0,25 mg	0,5 mg	0,75 mg
Apparence	Comprimé marbré, rond et plat, à bords biseautés, de couleur blanche à jaunâtre		
Mentions	« C » d'un côté et « NVR » de l'autre	« CH » d'un côté et « NVR » de l'autre	« CL » d'un côté et « NVR » de l'autre

Composition

Ingrédient médicinal

Évérolimus

Excipients

Butyl hydroxytoluène

Crospovidone

Hypromellose

α-lactose

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium

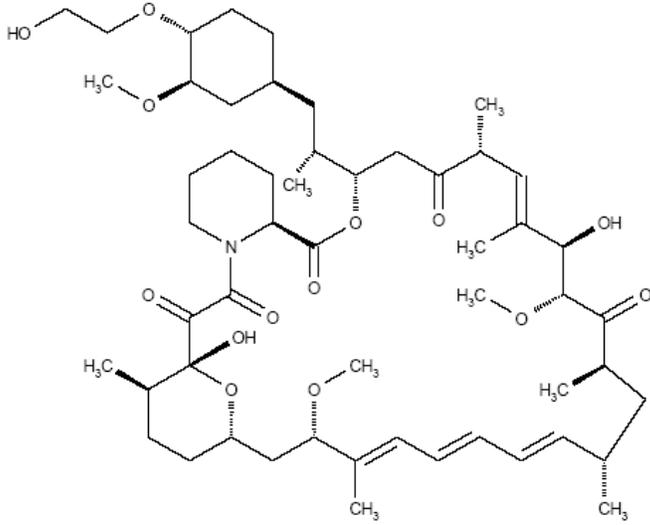
Conditionnement

Les comprimés de chaque teneur sont offerts en boîte de 60 (6 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Évérolimus
Nom chimique :	(1 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,12 <i>S</i> ,15 <i>R</i> ,16 <i>E</i> ,18 <i>R</i> ,19 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,23 <i>S</i> ,24 <i>E</i> ,26 <i>E</i> ,28 <i>E</i> ,30 <i>S</i> ,32 <i>S</i> ,35 <i>R</i>)-1,18-dihydroxy-12-[(1 <i>R</i>)-2-[(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(2-hydroxyéthoxy)-3-méthoxycyclohexyl]-1-méthyléthyl]-19,30-diméthoxy-15,17,21,23,29,35-hexaméthyl-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.0 ^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tétraène-2,3,10,14,20-pentone
Formule moléculaire :	C ₅₃ H ₈₃ NO ₁₄
Masse moléculaire :	958,2
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques	
Description physique :	Poudre blanche à blanchâtre
Solubilité :	La substance médicamenteuse est presque insoluble dans l'eau, mais elle est soluble dans des solvants organiques.
pH :	La solubilité de la substance étant très faible dans l'eau (< 0,01 %), on n'a pas déterminé le pH d'une solution aqueuse. On a toutefois mesuré le pH d'une suspension à 0,1 % (plusieurs lots) dans une solution aqueuse de KNO ₃ à 1 % et obtenu des valeurs allant de 4 à 6.

pKa :	On ne peut déterminer la valeur pKa (composé neutre).
Coefficient de partage :	En raison de la faible solubilité de l'évérolimus stabilisé avec BHT dans de l'eau et des tampons aqueux, on n'a pas pu déterminer le coefficient de partage.
Point de fusion :	Sans objet, puisque la substance médicamenteuse est amorphe.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et organisation des essais

Tableau 4 Portrait démographique de la population des essais cliniques menés dans l'indication précisée

Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'essai (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Genre
Essai à répartition aléatoire, multicentrique, ouvert avec suivi des concentrations, visant à vérifier la non-infériorité sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité de Certican avec Neoral* à doses réduites vs Myfortic* à 1,44 g avec Neoral* aux doses habituelles chez des transplantés rénaux <i>de novo</i>	Posologie : 0,75 mg 2 fois/jour Voie d'administration : orale Durée : 24 mois	N = 554	Âge moyen : 46,5 Tranche : 18-70	Femmes : 33,9 % Hommes : 65,9 %

La population comptait des Caucasiens (69,1 %), des Noirs (13,2 %), des Asiatiques (12,3 %) et quelques Américains d'origine autochtone (0,2 %). L'insuffisance rénale terminale était le plus souvent le fait de l'hypertension / néphrosclérose (17,1 %), du diabète sucré (15,2 %) et de la glomérulonéphrite / maladie glomérulaire (15,0 %). La majorité des patients étaient sous hémodialyse au moment de la transplantation, et environ la moitié n'avaient pas fait préalablement l'objet d'une transfusion sanguine. Plus de la moitié des sujets avaient au moins 1 incompatibilité HLA (loci A, B et DR), et plus de 70 % avaient plus de 3 incompatibilités. Le pourcentage moyen d'anticorps réactifs (valeur PRA, pour *panel reactive antibodies*) se situait à 1,5 % (évaluation la plus récente) et à 3,7 % (valeur maximale mesurée). L'âge moyen des

donneurs était de 41,6 ans. Les donneurs étaient principalement caucasiens (70,4 %), noirs (8,1 %) et asiatiques (11,4 %). Dans la majorité des cas, l'organe provenait d'un donneur vivant (53,2 %).

Prévention du rejet de greffe rénale

On a mené un essai de phase III à répartition aléatoire (1:1:1), multinational et ouvert, pour comparer deux schémas de traitement par l'évérolimus avec suivi des concentrations – dose d'attaque de 1,5 mg par jour (concentration cible : 3-8 ng/mL) ou de 3,0 mg par jour (concentration cible : 6-12 ng/mL) avec doses réduites de cyclosporine et corticostéroïdes – à un traitement par l'acide mycophénolique à 1,44 g par jour avec cyclosporine aux doses habituelles et corticostéroïdes. La dose d'attaque moyenne de cyclosporine était de 5,2, 5,0 et 5,7 mg/kg de poids corporel/jour dans les groupes évérolimus à 1,5 mg, évérolimus à 3,0 mg et acide mycophénolique, respectivement. Par la suite, on a réglé la dose de cyclosporine dans le groupe évérolimus en fonction des plages de concentrations sanguines minimales indiquées dans le tableau 6; dans le groupe Myfortic*, les plages cibles étaient les suivantes : de 200 à 300 ng/mL à partir du 5^e jour, puis de 100 à 250 ng/mL du 2^e au 12^e mois.

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par le basiliximab. La population se composait d'hommes et de femmes de 18 à 70 ans à risque immunologique faible ou modéré qui recevaient pour la première fois une greffe rénale. Était considéré comme un sujet à risque immunologique faible ou modéré le receveur d'une première greffe d'organe ou de tissu avec compatibilité ABO et pourcentage d'anticorps réactifs anti-HLA de classe I < 20 % d'après la détection par la technique de cytotoxicité dépendante du complément ou < 50 % d'après une cytométrie de flux ou la technique ELISA, et avec épreuve de compatibilité lymphocytaire T négative. On a soumis à la répartition aléatoire 833 transplantés rénaux : 277 ont été affectés au groupe évérolimus à 1,5 mg par jour, 279, au groupe évérolimus à 3,0 mg par jour, et 277, au groupe Myfortic* à 1,44 g par jour. Au total, 79 centres de transplantation rénale d'Europe, d'Afrique du Sud, d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud et de la région Asie-Pacifique ont participé à l'étude. À 12 mois, il n'y avait pas de différences de départ marquées entre les groupes au chapitre des particularités morbides des receveurs et des donneurs. Dans tous les groupes, la majorité des receveurs (70-76 %) avaient au moins 3 incompatibilités HLA; le pourcentage moyen d'anticorps réactifs allait de 0,9 à 2,0 %. À 12 mois, les taux d'abandon prématuré du traitement étaient de 30 % et 22 % dans les groupes évérolimus à 1,5 mg et Myfortic*, respectivement ($p = 0,03$, méthode exacte de Fisher); ces taux s'expliquent par des différences significatives entre les sujets féminins de ces groupes. Les résultats à 12 mois révèlent que l'évérolimus à 1,5 mg par jour est comparable à Myfortic* sur le plan de l'échec par inefficacité, critère défini comme suit : traitement d'un rejet aigu confirmé par biopsie, perte du greffon, mort ou sujet perdu de vue. On trouve au tableau 5 le pourcentage de patients ayant satisfait à ce critère et à chaque composante du critère dans les groupes évérolimus et Myfortic*. L'incidence de l'échec par inefficacité s'est établie à 25,3 % dans le groupe évérolimus et à 24,2 % dans le groupe Myfortic*.

Tableau 5 Critères d'efficacité mixtes et individuels à 6 et 12 mois (incidence dans la population en intention de traiter)

	Certican à 1,5 mg N = 277 % (n)		AMP à 1,44 g N = 277 % (n)	
	6 mois	12 mois	6 mois	12 mois
Critère mixte (principal)	19,1 (53)	25,3 (70)	18,8 (52)	24,2 (67)
% d'écart (<i>Certican-AMP</i>)	0,4 %	1,1 %	-	-
IC à 95 %	(-6,2; 6,9)	(-6,1; 8,3)	-	-
Critères individuels (secondaires)				
Traitement d'un rejet aigu confirmé par biopsie	10,8 (30)	16,2 (45)	13,7 (38)	17,0 (47)
Perte du greffon	4,0 (11)	4,3 (12)	2,9 (8)	3,2 (9)
Mort	2,2 (6)	2,5 (7)	1,1 (3)	2,2 (6)
Sujet perdu de vue	3,6 (10)	4,3 (12)	1,8 (5)	3,2 (9)
Critères combinés (secondaires)				
Perte du greffon / Mort	5,8 (16)	6,5 (18)	4,0 (11)	5,4 (15)
Perte du greffon / Mort / Sujet perdu de vue	9,4 (26)	10,8 (30)	5,8 (16)	8,7 (24)

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) moyen (calculé selon la méthode MDRD) enregistré dans les groupes évérolimus à 1,5 mg (concentrations minimales cibles : 3 à 8 ng/mL) et acide mycophénolique était comparable après 7 jours (48,69 vs 45,85), 1 mois (59,67 vs 55,89), 6 mois (57,20 vs 52,11) ainsi qu'après 12 mois dans la population en intention de traiter (tableau 6). Cependant, les valeurs de la protéinurie (tableau 7) indiquent que l'association évérolimus-cyclosporine pourrait être associée à une incidence accrue de protéinurie sub-néphrotique.

Tableau 6 Fonction rénale (DFG selon la méthode MDRD) à 12 mois (population en intention de traiter)

	Certican à 1,5 mg N = 277	AMP à 1,44 g N = 277
DFG moyen à 12 mois (mL/min/1,73 m ²)	54,6	52,2
Différence entre les moyennes (évérolimus - AMP)	2,37	-
IC à 95 %	(-1,7; 6,4)	-

Tableau 7

Étude A2309 : Rapport protéine/créatinine urinaire

		Catégorie de protéinurie (mg/mmol)			
Traitement		Normale % (n) (< 3,39)	Légère % (n) (3,39- < 33,9)	Sub-néphrotique % (n) (33,9- < 339)	Néphrotique % (n) (> 339)
12 ^e mois (Fin de l'étude [†])	Certican à 1,5 mg	0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
	AMP à 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g
[†] Valeur à 12 mois ou report en aval de la dernière observation

Lors de deux études antérieures, on a comparé un traitement par l'évérolimus à doses fixes de 1,5 et 3 mg par jour, sans suivi des concentrations, associé à de la cyclosporine aux doses habituelles et à des corticostéroïdes, d'une part, et à un traitement par le mofétilmycophénolate à 2,0 g par jour avec corticostéroïdes, d'autre part. Il n'était pas permis de recourir à la thérapie d'induction par les anticorps antilymphocytaires dans aucune des deux études. Il s'agissait d'études multicentriques à double insu (pendant les 12 premiers mois) avec répartition aléatoire (1:1:1) ayant porté sur 588 et 583 transplantés rénaux *de novo*, respectivement. Dans les deux études, l'analyse à 12 mois du DFG a révélé une fréquence d'atteintes rénales plus élevée dans les deux groupes évérolimus que dans le groupe mofétilmycophénolate. Aussi doit-on, afin d'éviter la dysfonction rénale, réduire les doses de cyclosporine lorsque cet agent est associé à l'évérolimus, surveiller les concentrations sanguines minimales d'évérolimus et, au besoin, régler la posologie de cet agent afin qu'elles se maintiennent entre 3 et 8 ng/mL (consulter l'**encadré** sous **Mises en garde et précautions** et **Posologie et administration**).

Les co-critères mixtes principaux étaient l'échec par inefficacité (rejet aigu) confirmé par biopsie, perte du greffon, mort ou sujet perdu de vue) à 6 mois ainsi que la perte du greffon, la mort ou le sujet perdu de vue à 12 mois. Dans l'ensemble, Certican s'est montré non inférieur au MMF dans ces essais. Lors de l'étude B201, l'incidence des rejets aigus confirmés par biopsie était, à 6 mois, de 21,6, 18,2 et 23,5 % dans les groupes Certican à 1,5 mg/jour, Certican à 3 mg/jour et MMF. Lors de l'étude B251, on a enregistré au sein de ces mêmes groupes des incidences de 17,1, 20,1 et 23,5 %. Une analyse pharmacodynamique avec prise en compte des concentrations médicamenteuses a montré que l'on pouvait améliorer la fonction rénale en réduisant l'exposition à la cyclosporine tout en maintenant l'efficacité du traitement, pour autant que la concentration sanguine minimale d'évérolimus demeure supérieure à 3 ng/mL. On a par la suite confirmé cette constatation dans deux études de phase III b (A2306 et A2307, ayant réuni respectivement 237 et 256 patients) sur l'efficacité et l'innocuité de Certican à 1,5 et 3 mg par jour (dose initiale; ensuite, réglage posologique pour l'obtention d'une concentration minimale cible [C_0] \geq 3 ng/mL) avec exposition réduite à la cyclosporine. Dans les deux études, on a réussi à améliorer la fonction rénale sans nuire à l'efficacité du traitement. Toutefois, ces études ne comportaient aucun groupe ne recevant pas Certican.

On a étudié le traitement par une dose d'évérolimus de 3,0 mg par jour, associée à de la cyclosporine à dose réduite. Non seulement cette forte dose ne s'est pas montrée plus efficace,

mais elle a été associée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables que la dose de 1,5 mg par jour. Cette dose de 3,0 mg par jour n'est donc pas recommandée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Certican (évérolimus) est un inhibiteur de la prolifération à prise orale et un immunosuppresseur macrolide (40-O-(2-hydroxyéthyl)-rapamycine) dérivé, par modification chimique, d'une substance naturelle, la rapamycine; cette dernière est un métabolite macrolide secondaire produit par certaines souches de *Streptomyces hygroscopicus*.

On a pu faire les constatations qui suivent au sujet de Certican, comprimé d'évérolimus : absorption rapide, proportionnalité avec la dose et bonne corrélation entre la concentration minimale et l'exposition au médicament (aire sous la courbe [ASC]). L'évérolimus a une demi-vie brève; vu sa distribution intracellulaire, on ne peut exclure l'éventualité d'une neurotoxicité ou d'une néphrotoxicité.

Une fois l'état d'équilibre obtenu à la posologie d'attaque recommandée, à savoir 0,75 mg 2 fois/jour, la concentration sanguine minimale juste avant l'administration du médicament (C_{\min}) s'établit en moyenne à $4,1 \pm 2,1$ ng/mL, la C_{\max} moyenne est de $11,1 \pm 4,6$ ng/mL et l'ASC moyenne, de 75 ± 31 ng.h/mL. Selon une étude pharmacocinétique populationnelle, la clairance après la prise orale (CL/F) se situe à 8,8 L/h (variation interpatient de 27 %) et le volume de distribution central (Vc/F) est de 110 L (variation interpatient de 36 %). La variabilité résiduelle des concentrations sanguines est de 31 %. Une estimation réalisée chez 12 transplantés rénaux sous traitement d'entretien a révélé une demi-vie de 30 ± 11 heures (valeurs extrêmes : 19-53 heures).

L'évérolimus exerce une puissante activité immunosuppressive in vitro. Chez l'animal, y compris chez des primates non humains, l'évérolimus prévient efficacement le rejet des allogreffes, prolongeant du coup leur survie (allogreffe orthotopique du rein, allogreffe hétérotopique du cœur et allogreffe pulmonaire unilatérale chez le rat; allogreffe orthotopique du rein et allogreffe pulmonaire unilatérale chez le macaque de Buffon). Comme on l'a vu dans l'allogreffe unilatérale pulmonaire chez le rat, l'évérolimus peut également stopper un processus de rejet en cours. Les études in vitro et les transplantations réalisées chez le rat ont montré qu'on obtenait une activité immunosuppressive synergique en associant l'évérolimus et Neoral*. D'ailleurs, chez le macaque de Buffon receveur d'une allogreffe pulmonaire unilatérale, l'association évérolimus-Neoral* s'est révélée considérablement plus efficace que chacun de ces agents employé seul.

L'évérolimus agit peu sur les systèmes nerveux et cardiovasculaire. La prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire, provoquée par une lésion des cellules endothéliales et stimulée par les facteurs de croissance, constitue un processus clé de la pathogenèse du rejet chronique, déterminant la néphropathie de l'allogreffe et la vasculopathie de l'allogreffe cardiaque. Lors des études précliniques, l'évérolimus a inhibé la formation d'une néointima chez le rat receveur d'un allogreffeon aortique. De plus, l'évérolimus inhibe les étapes clés de la resténose consécutive à une lésion vasculaire chez de multiples espèces dont le rat, le lapin et le porc.

Par ailleurs, l'évérolimus prévient la croissance de lignées de lymphomes infectés par le virus d'Epstein-Barr, tant in vitro que chez la souris. Il est antifongique contre des levures pertinentes sur le plan clinique (p. ex., quelques espèces du genre *Candida*, notamment *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*), mais inactif contre les agents pathogènes filamenteux (*Aspergillus fumigatus*).

MICROBIOLOGIE

(Sans objet)

TOXICOLOGIE

Toxicologie aiguë

On a mené des études sur la toxicité aiguë de la substance administrée par voie orale chez la souris et le rat. L'évérolimus s'est révélé relativement peu toxique après une administration par voie orale (DL-50 : moins de 2000 mg/kg). L'administration intraveineuse a cependant causé la mort à des doses d'environ 63 et 96 mg/kg chez le rat et la souris.

Toxicologie chronique

On a évalué l'innocuité de l'évérolimus chez l'animal dans quelques études précliniques. Ainsi, on a mené des études multidoses qui ont duré jusqu'à 4 semaines chez le porc miniature, 13 semaines chez la souris, 26 semaines chez le rat et 52 semaines chez le singe. On a retenu le singe comme espèce autre que les rongeurs, car une intolérance digestive à l'évérolimus a été observée chez le chien après une progression posologique de 2 à 18 mg/kg sur 9 jours seulement; par conséquent, on ne pouvait soumettre cette espèce à un traitement plus long. On trouve dans les tableaux 8 à 10 les principaux résultats des études sur la toxicité à long terme de l'évérolimus administré par voie orale. Des signes manifestes d'immunosuppression ont été notés chez toutes les espèces.

Chez toutes les espèces animales, les principaux organes cibles étaient ceux du système immunitaire; ainsi, on a observé des altérations atrophiques du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques. Les organes reproducteurs des mâles et des femelles ont été touchés chez toutes les espèces (consulter **Reproduction et tératologie**). On a noté une dégénérescence des tubules rénaux chez la souris traitée par des doses > 5 mg/kg/jour. Cette dégénérescence rénale a été plus marquée dans les études où un second agent était administré en association (cyclosporine ou tacrolimus); il y a donc lieu de penser que les effets indésirables rénaux de la cyclosporine ou du tacrolimus pourraient être accentués également chez l'être humain soumis à un traitement d'association. Par ailleurs, on a observé une myocardite chronique lors d'études chez le rat et le singe. Des titres élevés du virus Coxsackie ont été mesurés dans le plasma et le cœur du singe, surtout après le traitement par l'évérolimus. On a mis fin prématurément à l'étude en raison d'une inflammation digestive chez les singes traités à raison de 0,9 mg/kg/jour pendant 52 semaines et de manifestations intestinales chez des porcs miniatures, lesquelles étaient

causées par une infestation coccidienne. La légère diminution de la masse osseuse corticale observée chez le rat traité par des doses élevées pourrait être liée à un déséquilibre hormonal. Les poumons étaient des organes cibles spécifiques chez les rongeurs, et les yeux, des organes cibles spécifiques chez le rat. Le pancréas a été touché chez le porc miniature (4 semaines) et le singe (26 semaines). On a rangé au nombre des effets secondaires de l'immunosuppression les lésions cutanées notées chez les rongeurs (abrasion, ulcération, inflammation et formation de croûtes). Enfin, plusieurs organes du singe ont été le siège d'hémorragies et d'artérites.

Mutagénicité

L'évérolimus ne s'est révélé ni clastogène ni mutagène in vitro (mutation inverse sur bactéries, thymidine kinase sur lymphome de souris et aberrations chromosomiques dans des cellules V79 de hamster chinois) et in vivo après l'administration de 2 doses quotidiennes de 500 mg/kg dans le cadre du test du micronoyau chez la souris.

Carcinogénicité

On a mené des études de carcinogénicité sur une période de 2 ans chez la souris et le rat. L'administration d'évérolimus pendant une période allant jusqu'à 2 ans n'a pas mis en lumière de potentiel oncogène chez ces animaux, et ce, jusqu'à la dose maximale utilisée, soit 0,9 mg/kg. L'ASC calculée chez la souris lors de ces études est au moins 20 fois supérieure à l'ASC atteinte chez l'être humain traité à raison de 0,75 mg 2 fois/jour; chez le rat, l'ASC était comparable à celle que l'on obtient chez l'humain traité à raison de 0,75 mg 2 fois/jour.

Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 11.

Reproduction et tératologie

Chez toutes les espèces, les organes reproducteurs ont été les principales cibles lors des études toxicologiques générales. Lors d'une étude de 13 semaines sur la fertilité menée chez des rats mâles traités par voie orale (gavage), on a noté une altération de la morphologie des testicules chez les animaux qui recevaient une dose de 0,5 mg/kg ou plus; par ailleurs, la motilité des spermatozoïdes et leur nombre ainsi que le taux plasmatique de testostérone ont diminué à la dose de 5 mg/kg, ce qui a amené une baisse de la fertilité. Cependant, on a observé des signes de réversibilité chez les animaux examinés 13 semaines après le traitement. Chez les rats mâles, la dose de 0,5 mg/kg a été associée à une ASC comparable à l'exposition clinique et la dose de 5 mg/kg, à une ASC environ 5 fois supérieure à l'ASC calculée chez l'être humain traité à raison de 0,75 mg 2 fois par jour.

L'évérolimus n'a pas diminué la fertilité des femelles lors des études chez l'animal, mais il a franchi la barrière placentaire et a eu des effets toxiques sur le produit de la conception. En effet, chez le rat, l'évérolimus s'est révélé toxique pour l'embryon et le fœtus par suite d'une exposition générale inférieure à celle qu'entraîne la dose thérapeutique chez l'être humain; cette toxicité s'est manifestée par de la mortalité et une diminution du poids fœtal. À des doses de 0,3 et 0,9 mg/kg, on a noté une incidence accrue de variations et de malformations du squelette (p. ex., fissure

sternale). Chez le lapin, une augmentation des résorptions tardives à une dose toxique pour la mère a témoigné d'une embryotoxicité manifeste.

Chez le rat, les répercussions sur le développement prénatal et postnatal se sont limitées à un effet peu marqué sur le poids corporel et la survie de la génération F1. À des doses ayant atteint 0,3 mg/kg, on n'a pas observé d'effet sur le développement morphologique, l'activité motrice, la capacité d'apprentissage ni la fertilité de la génération F1.

Tableau 8 Études sur la toxicité à long terme – Administration orale à des souris et à des rats

Espèce (souche)	N (sexe/groupe)	Dose d'évérolimus (mg/kg p.c./jour) Voie Durée	Observations
Souris CD-1	240 (10 mâles et 10 femelles par groupe)	0; 0,15; 0,5; 1,5; 5; 15 Orale 13 semaines	DSET = 0,15 mg/kg/jour (mâles); C _{max} : 55 ng/mL; ASC _(0-24H) : 803 ng.h/mL DSET = 0,5 mg/kg/jour (femelles); C _{max} : 272 ng/mL; ASC _(0-24H) : 1258 ng.h/mL ≥ 0,5 mg/kg : atrophie de la zone médullaire du thymus; diminution des cellules germinales et vacuolisation de l'épithélium germinatif des testicules; quantité moindre de sperme épидidymaire; microvésiculation accrue des surrénales (m). ≥ 1,5 mg/kg : hausse du cholestérol (m); lésions cutanées; quelques macrophages alvéolaires spumeux (f); développement réduit des follicules ovariens et atrophie de l'utérus. ≥ 5,0 mg/kg : hausse du cholestérol (m); hausse du cholestérol (m / f); dégénérescence des tubules rénaux / caryomégalie et intensification de l'inflammation interstitielle (m); quelques macrophages alvéolaires spumeux (m / f) ≥ 15 mg/kg : hausse de la créatinine plasmatique (m); baisse de l'albumine et du rapport alb/glob (m); dégénérescence des tubules rénaux / caryomégalie et intensification de l'inflammation interstitielle (m / f). En raison de lésions cutanées, on a proposé l'administration de doses inférieures à 1,5 mg/kg pendant l'étude d'oncogénicité.
Rat Hanlbm : WIST (EOPS)	40 (4 mâles et 4 femelles par groupe)	0; 2,5; 10; 40 Orale 17 jours	DSET < 2,5 mg/kg ≥ 2,5 mg/kg : diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire (m); diminution des lymphocytes, des plaquettes et de l'albumine; atrophie du thymus; déplétion lymphoïde de la rate et des ganglions lymphatiques; atrophie / diminution des sécrétions de la prostate et des vésicules séminales; dégénérescence focale accrue du myocarde; baisse de l'hématopoïèse extramédullaire splénique; augmentation du nombre de macrophages alvéolaires dans les poumons. ≥ 10 mg/kg : diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire (m / f); hausse du cholestérol (m); lésions cutanées; déplétion de la moelle osseuse (m). 40 mg/kg : augmentation du nombre de globules blancs / polynucléaires neutrophiles; altérations dégénératives dans les testicules; incidence accrue du diœstrus. Le profil de toxicité ne diffère pas notablement de celui de la rapamycine.
Rat Hanlbm : WIST (EOPS)	120 (10 mâles et 10 femelles par groupe)	0; 1,5; 15 Orale 2 semaines	Aucune différence digne de mention n'est ressortie entre la microémulsion et la dispersion solide au chapitre du profil toxicologique et de l'exposition à l'évérolimus.

Tableau 8 Études sur la toxicité à long terme – Administration orale à des rats

Espèce (souche)	N (sexe/groupe)	Dose d'évérolimus (mg/kg p.c./jour) Voie Durée	Observations
Rat Hanlbm : WIST (EOPS)	62 mâles 62 femelles	0; 0,5; 1,5; 5; 15 Orale 4 semaines + 2 semaines de récupération	DSET : environ 0,5 mg/kg; C _{max} : 8,5 ng/mL (m + f combinés) ≥ 0,5 mg/kg : diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire (m); hémococoncentration; faible numération plaquettaire; hausse du cholestérol (m); myocardite chronique (m). ≥ 1,5 mg/kg : diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire (m / f); hausse des triglycérides (f); myocardite chronique (m / f); atrophie de la zone médullaire du thymus; macrophages alvéolaires spumeux; perte de cellules germinales dans les testicules; atrophie / diminution des sécrétions des vésicules séminales; hypertrophie des cellules interstitielles ovariennes; diminution des grains de sécrétion dans les glandes salivaires. ≥ 5 mg/kg : augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles; hausse du cholestérol (m / f); faible taux d'albumine; opacités dans le cristallin, le long de la suture antérieure; œdème / rupture des fibres cristalliniennes corticales antérieures; atrophie / diminution des sécrétions de la prostate; atrophie de l'utérus; amincissement de l'os cortical. 15 mg/kg : baisse de la numération des spermatozoïdes dans les testicules; diminution du contenu épидидymaire. Récupération : Les altérations observées sont disparues, sauf dans les poumons, le cœur, les yeux et les testicules.
Rat (Hanlbm Wistar)	62 mâles 62 femelles	0; 0,1; 0,25; 0,5; 1,5 Orale 4 semaines + 2 semaines de récupération	DSET = 0,5 mg/kg m : C _{max} : 10 ng/mL; ASC _(0-24H) : 102 ng.h/mL; f : C _{max} : 6 ng/mL; ASC _(0-24H) : 56 ng.h.mL ≥ 0,5 mg/kg : atrophie de la zone médullaire du thymus. 1,5 mg/kg : diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire; opacités dans le cristallin, le long de la suture antérieure; hémococoncentration; diminution de la numération plaquettaire; hausse du cholestérol (m); myocardite chronique; augmentation du nombre de macrophages alvéolaires contenant des vacuoles et des corps multilamellaires; hyperplasie des cellules interstitielles ovariennes; atrophie de l'utérus; diminution des grains de sécrétion dans les glandes salivaires. Récupération : Les altérations observées sont disparues, sauf dans le cœur.

Tableau 8 Études sur la toxicité à long terme – Administration orale à des rats (suite)

Espèce (souche)	N (sexe/groupe)	Dose d'évérolimus (mg/kg p.c./jour) Voie Durée	Observations
Rat (Hanlbm Wistar)	150 mâles 150 femelles	0; 0,05; 0,1; 0,15; 0,5; 1,5 Orale 26 semaines + 4 semaines de récupération	<p>DSET = 0,15 mg/kg m : C_{max} : 1,5 ng/mL; ASC_(0-24h) : 7,1 ng.h/mL; f : C_{max} : 1,1 ng/mL; ASC : 8,1 ng.h/mL</p> <p>≥ 0,15 mg/kg : diminution du gain de poids corporel (f); atrophie de la zone médullaire du thymus (f). ≥ 0,5 mg/kg : hémococoncentration (m); faible numération plaquettaire (m); hausse du taux d'amylase (m); atrophie de la zone médullaire du thymus (m); atrophie lymphoïde des ganglions lymphatiques; présence d'un pigment (lipofuscine) dans les cellules épithéliales des tubules rénaux; hydronéphrose accrue (m); augmentation du nombre de macrophages alvéolaires et de l'infiltration lymphoïde périvasculaire; hypertrophie / hyperplasie des cellules muqueuses de l'estomac; hypertrophie des cellules folliculaires / vacuolisation thyroïdienne (m). 1,5 mg/kg : diminution du gain de poids corporel (m / f) et de la prise alimentaire; hémococoncentration (m / f), baisse du taux d'albumine (m) et de fer; pneumopathie interstitielle (m); hémosidérose de la rate, déplétion des cellules germinales, vacuolisation tubulaire et présence de spermatides géantes dans les testicules. Récupération : Les altérations observées sont disparues, sauf dans les poumons et les testicules.</p> <p>Épreuves extraordinaires sur le taux des enzymes métabolisant le médicament dans le foie et sur le métabolisme dans son ensemble : légère augmentation de la formation des métabolites et réduction des isoenzymes 2B1 / 2 du cytochrome P-450.</p>

m = mâle; f = femelle; DSET = dose sans effet toxique; EOPS : exempt d'organismes pathogènes spécifiques

Tableau 9 : Études sur la toxicité à long terme – Administration orale à des chiens et à des porcs miniatures

Espèce (souche)	N (Sexe/groupe)	Dose d'évérolimus (mg/kg p.c./jour) Voie Durée	Observations
Chien (Beagle)	1 mâle 1 femelle	2/6/18 Orale 3/3/3 jours	Pas de dose maximale tolérée ≥ 2 mg/kg : Baisse du poids corporel. ≥ 6 mg/kg : Prise alimentaire réduite. 18 mg/kg : Somnolence; diarrhée; baisse des numérations plaquettaire et lymphocytaire; prolongation du temps de céphaline et de la vitesse de sédimentation; hausse du cholestérol, des triglycérides, de la bilirubine totale et de la phosphatase alcaline; baisse du glucose; ulcération multifocale des voies digestives; bronchopneumonie hémorragique.
Porc miniature (Göttingen, EOPS)	4 mâles 4 femelles	0; 0,5; 1,5; 5 Orale 2 semaines	≥ 0,5 mg/kg : Baisse des numérations plaquettaire et lymphocytaire; hausse de la créatinine (f); atrophie plus marquée des canalicules séminifères dans les testicules; lymphocytolyse dans le cortex du thymus; activité réduite au sein du centre germinatif des ganglions lymphatiques. ≥ 1,5 mg/kg : Baisse du taux d'albumine (globulines et rapport alb/glob); hausse des globulines β1. 5 mg/kg : Sacrifice prématuré (f) motivé par une pneumopathie inflammatoire; hausse de la créatinine (m).
Porc miniature (Göttingen, EOPS)	12 mâles 16 femelles	0; 1,5; 5; 15 Orale 4 semaines + 4 semaines de récupération	DSET < 1,5 mg/kg m : C _{max} : 145 ng/mL; ASC _(1-24h) : 2937 ng·h/mL f : C _{max} : 153 ng/mL; ASC _(1-24h) : 2403 ng·h/mL ≥ 1,5 mg/kg : Diarrhée liée à une infestation coccidienne plus étendue dans l'intestin (m); diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire (m); augmentation du fibrinogène et des polynucléaires neutrophiles (m); baisse de l'albumine et du rapport alb/glob (m); baisse du phosphore, de la phosphatase alcaline et des γ-globulines; hausse des α ₂ -globulines et des β ₁ -globulines; pourcentage plus élevé de β-lipoprotéines et plus faible de chylomicrons (m); atrophie du thymus; atrophie / activité lymphoïde réduite dans les ganglions lymphatiques; myélite et encéphalite focale (m); augmentation des dermatites; atrophie tubulaire testiculaire et oligospermie épидidymaire plus marquées. ≥ 5 mg/kg : Déplétion lymphoïde de la rate (1f); nécrose folliculaire dans l'utérus; microvacuolisation des surrénales. 15 mg/kg : Diarrhée liée à une érosion intestinale provoquée par une infestation coccidienne (m / f) et ayant conduit à la mort d'un animal (m) ainsi qu'à des sacrifices prématurés (3m / 1f); diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire (m / f); baisse de la numération plaquettaire (m); hausse de l'urée et de la créatinine (2f); diminution de la cholinestérase; hausse des LDL (LDL-3 à LDL-6) et baisse des HDL-2a; déplétion lymphoïde de la rate (m); vacuolisation des cellules pancréatiques exocrines avec nécrose (m); atrophie du vagin et de l'utérus. Récupération : Toutes les altérations observées sont disparues, sauf dans les testicules.

Tableau 10 Études sur la toxicité à long terme – Administration orale à des singes

Espèce (souche)	N (Sexe/groupe)	Dose d'évérolimus (mg/kg p.c./jour) Voie Durée	Observations
Singe (macaque de Buffon)	1 mâle 1 femelle	1/2/4/10/20/40/60 Orale 4/3/4/3/4/3/3 jours	<p>≥ 2 mg/kg : Calme (f). ≥ 20 mg/kg : Augmentation des globules blancs. ≥ 40 mg/kg : Calme (m), horripilation et posture recroquevillée (f). 60 mg/kg : Horripilation et posture recroquevillée (m / f); activité lymphoïde réduite dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques.</p> <p>Les examens histopathologiques pratiqués après une exposition à des doses croissantes, soit de 1 à 60 mg/kg/jour, ont mis au jour des altérations conformes à l'action pharmacologique d'un immunosuppresseur.</p>
Singe (macaque de Buffon)	4 mâles 4 femelles	0; 5; 15; 45 Orale 2 semaines	<p>DSET < 5 mg/kg ≥ 5 mg/kg : Horripilation, éruption cutanée sur le thorax; augmentation du fibrinogène (m) et prolongation du temps de céphaline activé; diminution de l'activité lymphoïde dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques; hémorragie sous-endocardique / interstitielle dans le cœur; moelle osseuse moins riche en éléments cellulaires (f). ≥ 15 mg/kg : Calme; augmentation du fibrinogène (m / f); hémorragie sous-endocardique / interstitielle dans le cœur (m). 45 mg/kg : Pelage rêche, posture recroquevillée (f); diminution du poids corporel et de la prise alimentaire; hausse du glucose et du cholestérol (m); baisse du phosphore (m); augmentation des globulines; hémorragie sous-endocardique / interstitielle dans le cœur (f); moelle osseuse moins riche en éléments cellulaires (f).</p>
Singe (macaque de Buffon)	16 mâles 16 femelles	0; 1,5; 5; 15 Orale 4 semaines + 2 semaines de récupération	<p>DSET = 1,5 mg/kg m : C_{max} : 95 ng/mL; ASC_(0-24H) : 975 ng-h/mL; f : C_{max} : 131 ng/mL; ASC_(0-24H) : 1196 ng-h/mL</p> <p>≥ 1,5 mg/kg : Diminution de la prise alimentaire (f); augmentation du fibrinogène; baisse du phosphore; atrophie lymphoïde de la rate. ≥ 5 mg/kg : Augmentation des lésions cutanées; diminution de la prise alimentaire (m / f); réduction des paramètres érythrocytaires; hausse des α₂-globulines et des β-globulines, baisse de l'albumine et du rapport alb/glob (m); atrophie de la zone médullaire du thymus; intensification de l'histiocytose dans l'intestin grêle (f). 15 mg/kg : Horripilation, rubéfaction de l'abdomen (m); augmentation de la numération leucocytaire, polynucléaire neutrophile et monocyttaire; hausse de l'alanine-aminotransférase et de l'aspartate-aminotransférase; hausse des α₂-globulines et des β-globulines, et baisse de l'albumine et du rapport alb/glob (m / f); diminution du sodium urinaire; intensification de l'histiocytose dans l'intestin grêle (m / f).</p>

Tableau 10 Études sur la toxicité à long terme – Administration orale à des singes (suite)

Espèce (souche)	N (Sexe/groupe)	Dose d'évérolimus (mg/kg p.c./jour) Voie Durée	Observations
Singe (macaque de Buffon)	16 mâles 16 femelles	0; 0,1; 0,25; 0,5 Orale 4 semaines + 2 semaines de récupération	DSET = 0,5 mg/kg Aucune constatation évocatrice d'une toxicité jusqu'à 0,5 mg/kg.
Singe (macaque de Buffon)	26 mâles 26 femelles	0; 0,1; 0,5; 1,5; 5 Orale 26 semaines	DSET = 0,5 mg/kg m : C _{max} : 68 ng/mL; ASC _(0-24H) : 358 ng·h/mL; f : C _{max} : 59 ng/mL; ASC _(0-24H) : 466 ng·h/mL ≥ 0,5 mg/kg : Augmentation des lésions cutanées (m); diminution du gain de poids corporel; atrophie lymphoïde de la rate; déplétion lymphoïde dans les ganglions lymphatiques; agrégation des macrophages dans l'intestin grêle. ≥ 1,5 mg/kg : Sacrifice prématuré (2m) dans les semaines 14 / 25 en raison d'un état de santé médiocre; augmentation des lésions cutanées (m / f); diminution de la prise alimentaire; réduction des paramètres érythrocytaires; augmentation des polynucléaires neutrophiles / des monocytes et du fibrinogène; baisse du phosphore; hausse du cholestérol; atrophie des zones corticale et médullaire du thymus; dégénérescence / nécrose myocardique (1m); dégranulation des cellules pancréatiques exocrines (m); développement folliculaire réduit et atrésie des ovaires. 5 mg/kg : Interruption prématurée lors des semaines 9 / 10 pour cause de lésions cutanées, d'état de santé médiocre, d'une perte pondérale; hausse des α ₂ -globulines et des β-globulines, et baisse de l'albumine et du rapport alb/glob; hausse des triglycérides, inflammation plus marquée de la muqueuse du gros intestin; dégénérescence / nécrose myocardique (m); dégranulation des cellules pancréatiques exocrines et dégénérescence plus marquée des îlots de Langerhans; vacuolisation des surrénales. Virologie : Virus Coxsackie dans le plasma (y compris le prétest) et le tissu cardiaque.
Singe (macaque de Buffon)	16 mâles et 16 femelles	0,1; 0,3; 0,9 Orale 39 / 52 semaines	DSEI = 0,1 mg/kg m : C _{max} : 8,5 ng/mL; ASC _(0-24H) : 98,0 ng·h/mL; f : C _{max} : 10,1 ng/mL; ASC _(0-24H) : 59,6 ng·h/mL ≥ 0,3 mg/kg : Diarrhée / selles molles (m); diminution du poids corporel et de la prise alimentaire (2m); hausse des polynucléaires neutrophiles (f); altérations inflammatoires dans les voies digestives; atrophie des testicules. 0,9 mg/kg : Interruption après 39 semaines; 1m et 2f sacrifiés prématurément en raison d'un état de santé médiocre causé par la diarrhée / les selles molles et l'inflammation / l'ulcération du gros intestin; perte pondérale et diminution de la prise alimentaire; hausse du fibrinogène (f).

DSEI = dose sans effet indésirable

Tableau 11 Études de carcinogénicité

Espèces (souche)	N (sexe/groupe)	Doses d'évérolimus (mg/kg p.c./jour) Voie Durée N° de lot	Nombre de tumeurs chez tous les animaux évalués (sans égard aux causes ni à la pertinence)	Observations
Souris (CD-1)	792 (60 X 2 témoins, 60/groupe posologique)	0; 0,1; 0,3; 0,9 Gavage oral (dispersion solide, 9,09 %) 101 / 104 semaines	Corticosurrénale (25), médullo-surrénale (3), cerveau (2), cæcum (1), fémur (3), glande de Harder (66), jéjunum (2), reins (8), foie (102), poumons (133), région mammaire (8), ovaires (13), pancréas (1), hypophyse (5), vésicules séminales (2), rate (1), estomac (2), glande sublinguale sous-maxillaire (1), testicules (7), thymus (1), thyroïde (4), col de l'utérus (10), utérus (33), abdomen (1), cavité buccale (2), tumeur hématopoïétique (112), appareil locomoteur (7), péritoine (1), peau (2), thorax (1)	Pas de potentiel oncogène jusqu'à 0,9 mg/kg. C _{max} : 178 ng/mL; ASC _(0-24h) : 2231 ng·h/mL Diminution du gain de poids corporel et augmentation de la survie à 0,9 mg/kg. Toxicité et effets pharmacologiques semblables aux constatations des études toxicologiques antérieures.
Rats (Hanlbn Wistar)	712 (60 X 2 témoins, 60/groupe posologique)	0,1; 0,3; 0,9 Gavage oral 104 semaines N° de lot : X081 0596, X011 0397, X176 1297 (dispersion solide, 9,1 %)	Corticosurrénale (3), médullo-surrénale (10), cerveau (22), côlon (1), duodénum (1), yeux (1), jéjunum (1), reins (2), ganglion lymphatique – mésentère (39), foie (10), poumons (4), région mammaire (50), ovaires (10), pancréas (11), parathyroïdes (4), hypophyse (224), prostate (1), rectum (1), rate (3), glande sublinguale sous-maxillaire (2), testicules (3), thymus (46), thyroïde (67), vessie urinaire (1), col de l'utérus (5), utérus (42), vagin (1), abdomen (2), trompes de Fallope (1), tumeur hématopoïétique (4), ganglion lymphatique – aine (1), ganglion lymphatique – rein (1), appareil locomoteur (2), peau (27), urètre (4)	Pas de potentiel oncogène jusqu'à 0,9 mg/kg. C _{max} : 10,5 ng/mL; ASC _(0-24h) : 91 ng·h/mL Diminution du gain de poids corporel et augmentation de la survie à 0,3 et 0,9 mg/kg. Toxicité et effets pharmacologiques semblables aux constatations des études toxicologiques antérieures.

RÉFÉRENCES

1. Egli A, Binggeli S, Bodaghi S *et al.* Cytomegalovirus and polyomavirus BK post transplant. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl 8):viii72–viii82.
2. Fishman JA, Emery V, Freeman R *et al.* Cytomegalovirus in transplantation – Challenging the *status quo*. *Clin Transplant* 2007;21:149-158.
3. Hariharan S, McBride M, Wida S, Cherikh WS *et al.* Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney International* 2002;62:311–318.
4. Hill JA, Hummel M, Starling RC *et al.* A lower incidence of cytomegalovirus infection in *de novo* heart transplant recipients randomized to everolimus. *Transplantation* 2007;84:1436-1442.
5. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S *et al.* Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007;7:2350-2360.
6. Humar A, Kerr S, Gillingham KJ *et al.* Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 1999;68:1200–1203.
7. Jevnikar AM, Mannon RB. Late kidney allograft loss; what we know about it, and what we can do about it. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:S56-S67.
8. Kahan BD, Etheridge WB. Minimization of calcineurin inhibitors: a review of *de novo* strategies and conversion algorithms. *Current Opinions in Organ Transplantation* 2007;12:624-635.
9. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y *et al.* Maintenance immunosuppression with target of rapamycin inhibitors is associated with reduced incidence of *de novo* malignancies. *Transplantation* 2005;80:883-889.
10. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA *et al.* Post-transplant *de novo* malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Eur Soc Org Transplantation* 2006;19:607-620.
11. Knoll GA, MacDonald I, Khan A *et al.* Mycophenolate Mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2381-2386.
12. Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelley J *et al.* Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology* 2006;11:245–249.

13. Li L, Chaudhuri A, Weintraub LA *et al.* Subclinical cytomegalovirus and Epstein-Barr virus viremia are associated with adverse outcomes in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2007;11:187-195.
14. Mange KC, Cizman B, Joffe M *et al.* Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000;283:633-638.
15. Mange KC, Feldman HI, Joffe MM *et al.* Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:187-193.
16. Mwitshi K, Brennan DC. Prevention and management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(2):295-304.
17. Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation* 2009;87:157-163.
18. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transplantation* 2006;81:643-654.
19. Pascual M, Heruvath T, Kawai, T *et al.* Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2004;346:580-590.
20. Pedotti P, Cardillo M, Rigotti P *et al.* A comparative prospective study of two available solutions for kidney and liver preservation. *Transplant* 2004;77:1540-1545.
21. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of Protein:Creatinine Ratio Measurements on Random Urine Samples for Prediction of Significant Proteinuria: A Systematic Review. *Clinical Chemistry* 2005;51:1577-1586.
22. Racusen LC, Solez K, Colvin RB *et al.* The BANFF 97 working classification of renal allograft pathology. *Kid Intl* 1999;55:713-723.
23. Monographie de Rapamune, Wyeth, Philadelphie, 07-2008 (offerte sur demande).
24. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP *et al.* Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kid Intl* 2004;66:329-37.
25. Salvadori M, Rosati A, Bock A *et al.* Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation* 2006;81:202-206.
26. Sis B, Dadras F, Khoshjou F *et al.* Reproducibility studies on arteriolar hyaline thickening scoring in calcineurin inhibitor-treated renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2006;6:1444-1450.

27. Tiong HY, Flechner SM, Zhou L *et al.* A systematic approach to minimizing wound problems for *de novo* sirolimus-treated kidney transplant recipients. *Transplantation* 2009;87:296–302.
28. Valente JF, Hricik D, Weigel K *et al.* Comparisons of Sirolimus vs. Mycophenolate Mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;2:1128-1134.
29. Webster AC, Wong G, Craig JC *et al.* Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2185-91.
30. Weiss AS, Gralla J, Chan L *et al.* Aggressive immunosuppression minimization reduces graft loss following diagnosis of BK virus-associated nephropathy: A comparison of two reduction strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1812–1819.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr**CERTICAN**^{MD}

(évérolimus)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée lors de la vente de Pr**CERTICAN** a été autorisée au Canada et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Pr**CERTICAN**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Certican^{MD} (évérolimus) sert à empêcher votre organisme de rejeter l'organe qu'on vous a greffé. On emploie Certican avec d'autres médicaments, à savoir la cyclosporine (Neoral*) et les corticostéroïdes, pour prévenir le rejet du rein transplanté.

Les effets de ce médicament :

Certican (évérolimus) fait partie d'une classe de médicaments appelés « immunosuppresseurs ». En vue de prévenir le rejet, Certican freine l'activité des globules blancs, qui tentent d'éliminer l'organe transplanté.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous êtes hypersensible (allergique) à l'évérolimus, au sirolimus ou à une composante quelconque de Certican. (Les ingrédients constituant un comprimé sont énumérés dans ce dépliant.)

Si vous croyez avoir déjà eu une réaction allergique à un des ingrédients, parlez-en à votre médecin.

L'ingrédient médicamenteux est :

évérolimus

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

butyl hydroxytoluène
crospovidone
hypromellose
α-lactose
lactose monohydraté
stéarate de magnésium

Les formes posologiques sont :

Certican est offert en comprimés dosés à 0,25, 0,5 et 0,75 mg.

Certican à 0,25 mg : comprimé marbré, rond et plat, à bords biseautés, de couleur blanche à jaunâtre, et portant la mention « C » d'un côté et « NVR » de l'autre côté.

Certican à 0,5 mg : comprimé marbré, rond et plat, à bords biseautés, de couleur blanche à jaunâtre, et portant la mention « CH » d'un côté et « NVR » de l'autre côté.

Certican à 0,75 mg : comprimé marbré, rond et plat, à bords biseautés, de couleur blanche à jaunâtre, et portant la mention « CL » d'un côté et « NVR » de l'autre côté.

Les comprimés Certican sont offerts en boîte de 60.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- **L'immunosuppression peut accroître la vulnérabilité aux infections et favoriser la formation de cancers, tels que les cancers de la peau et des tissus lymphoïdes.**
- **Seuls les médecins expérimentés dans le traitement immunosuppresseur et la prise en charge des receveurs d'organes devraient prescrire Certican. Les patients recevant ce médicament doivent être traités dans un centre doté du matériel et du personnel nécessaires à la réalisation des épreuves de laboratoire et au maintien des fonctions vitales. Le médecin assurant le traitement d'entretien doit avoir en main tous les renseignements nécessaires au suivi (consulter Mises en garde et précautions).**
- **Les problèmes rénaux peuvent être plus marqués lorsqu'on administre de la cyclosporine aux doses habituelles avec l'évérolimus. Aussi doit-on diminuer la dose de cyclosporine lorsque ce médicament est associé à l'évérolimus. Il importe par ailleurs de surveiller les concentrations de cyclosporine et d'évérolimus au moyen d'un test sanguin permettant de s'assurer que vous recevez la dose la mieux adaptée à vos besoins (consulter Posologie et administration, Mises en garde et précautions et Pharmacologie clinique).**
- **On a fait état du risque de formation d'un caillot dans le rein, c'est-à-dire d'une thrombose, conduisant à la perte du greffon, surtout au cours des 30 premiers jours suivant la transplantation (consulter Mises en garde et précautions).**

Avant de recevoir Certican, indiquez à votre médecin si :

- vous avez une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un problème de malabsorption du glucose-galactose, car ce produit contient du lactose.

- vous recevez d'autres médicaments, notamment des vaccins, car Certican peut réduire l'efficacité des vaccins (consulter Interactions médicamenteuses).
- vous avez ou avez eu des problèmes de foie, auquel cas le médecin modifiera peut-être la dose de Certican.
- vous êtes enceinte ou **vous pensez être enceinte**. Certican ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que votre médecin le juge nécessaire. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace avant et pendant votre traitement par Certican, puis pendant les 8 semaines qui suivent la fin du traitement.
- vous allaitez ou **vous envisagez d'allaiter**. On ignore si Certican passe dans le lait maternel chez l'être humain. On doit interrompre l'allaitement pendant le traitement par Certican.
- vous êtes un homme et souhaitez procréer. Certican peut diminuer la production de sperme et réduire ainsi la capacité de procréation chez l'homme. Il convient d'en parler avec votre médecin.

Si les problèmes ci-après apparaissent pendant votre traitement par Certican, consultez immédiatement votre médecin :

- Enflure du visage, de la gorge ou de la langue
- Apparition d'ecchymoses (bleus) sans cause apparente
- Douleur, hernie, enflure, suintement ou sensation de chaleur inhabituelle au voisinage de la plaie opératoire
- Difficulté à respirer, respiration sifflante ou toux. Votre médecin pourrait vous prescrire d'autres traitements.
- Fièvre, malaise, fatigue, sensation de brûlure lorsque vous urinez ou toux, car Certican peut affaiblir votre système immunitaire et nuire à la capacité de votre organisme de combattre les infections.

Les immunosuppresseurs comme Certican peuvent accroître le risque de cancers, notamment de la peau et des tissus lymphoïdes. Vous devez donc limiter votre exposition au soleil et aux rayons ultraviolets par le port de vêtements protecteurs et l'application fréquente d'un écran solaire doté d'un facteur de protection élevé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, dites-le à votre médecin, même s'il s'agit de médicaments en vente libre.

Certains médicaments peuvent nuire à l'action de Certican et, à l'inverse, Certican peut interagir avec d'autres médicaments. Si

vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-après, il est particulièrement important d'en informer votre médecin :

- vaccins vivants.
- immunosuppresseurs autres que la cyclosporine en microémulsion ou les corticostéroïdes.
- des antibiotiques ou des antifongiques utilisés pour traiter une infection (p. ex., amphotéricine B, clarithromycine, télicycline, kétoconazole, itraconazole, érythromycine, viroconazole, fluconazole).
- des médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampine ou la rifabutine.
- *Hypericum perforatum* (millepertuis) – herbe médicinale utilisée dans le traitement de certaines maladies, dont la dépression.
- des anticonvulsivants, tels que la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital.
- les inhibiteurs calciques, tels que le vérapamil, la nicardipine et le diltiazem, qu'on utilise pour traiter les maladies cardiaques ou l'hypertension.
- les inhibiteurs de protéase, tels que le nelfinavir, l'indinavir et l'amprénavir, et les anti-VIH, tels que le ritonavir, l'éfavirenz et la névirapine, qu'on prescrit dans le traitement du sida.
- les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels que la simvastatine et la lovastatine, car ils nuisent à l'action de la cyclosporine utilisée dans votre traitement immunosuppresseur.
- le midazolam, qu'on utilise pour traiter les crises d'épilepsie ou comme sédatif avant ou après une intervention médicale (p. ex., une chirurgie).
- L'octréotide, un médicament utilisé pour traiter l'acromégalie, un trouble qui touche habituellement des adultes d'âge moyen.

Prise de Certican avec des aliments et des boissons

Prenez Certican avec ou sans aliments, mais toujours de la même manière. Ne prenez pas Certican avec un pamplemousse ou du jus de pamplemousse, car ce fruit peut nuire à certaines enzymes de votre organisme qui influent sur les effets de Certican.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin fixera la dose exacte de Certican qui répond le mieux à vos besoins. Suivez ses instructions et ne modifiez jamais la dose de Certican de votre propre initiative. Certican ne doit être pris que par voie orale.

Dose habituelle chez l'adulte :

La dose quotidienne de Certican (évérolimus) doit être prise par voie orale deux fois par jour avec ou sans aliments, mais

toujours de la même manière. En règle générale, la dose quotidienne recommandée est de 1,5 mg divisée en deux doses de 0,75 mg, la première prise le matin et l'autre, en soirée, avec de la cyclosporine (Neoral*).

Si une modification du traitement par la cyclosporine (Neoral*) est nécessaire, elle devra se faire avec prudence et sous la surveillance du médecin, car la dose de Certican pourrait devoir être modifiée également.

Surveillance à exercer pendant le traitement par Certican

Votre médecin vous fera passer des tests sanguins pour s'assurer que vous recevez les doses d'évérolimus et de cyclosporine les mieux adaptées à vos besoins. Il surveillera également de près votre fonction rénale, votre taux sanguin de lipides et de sucre ainsi que la quantité de protéines contenue dans votre urine.

Vous recevrez votre première dose le plus tôt possible après la transplantation.

Comment prendre Certican

Avalez les comprimés Certican entiers avec un verre d'eau. Ne les écrasez pas avant de les prendre.

Durée du traitement par Certican

Le traitement se poursuivra tant et aussi longtemps qu'il faudra maintenir l'immunosuppression pour empêcher votre organisme de rejeter l'organe transplanté.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre Certican, prenez-le dès que vous y pensez, puis continuez de prendre votre médicament comme d'habitude. Demandez conseil à votre médecin.

N'arrêtez pas de prendre votre médicament à moins que votre médecin vous demande de le faire. L'arrêt du traitement par Certican peut augmenter le risque de rejet de l'organe transplanté.

Ne prenez pas une double dose.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, Certican peut avoir des effets secondaires. Cependant, comme on le prescrit en association avec d'autres médicaments, on ne peut pas toujours les relier directement et avec certitude à Certican.

Les effets secondaires observés le plus souvent (incidence de plus de 30 %) lors des études cliniques sur Certican sont les suivants : constipation, nausées, anémie, œdème périphérique (p. ex., enflure des extrémités, à savoir les mains ou les pieds), infections et hypertension (haute pression).

Effets secondaires très fréquents :

Ces effets secondaires peuvent toucher 10 patients ou plus sur 100.

- Infection,
- infection des voies respiratoires supérieures,
- diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales,
- fièvre, mal de tête,
- insomnie,
- hypertension (haute pression),
- œdème périphérique (accumulation de liquide dans les tissus),
- anémie,
- taux de cholestérol, de lipides et de triglycérides élevés,
- anxiété,
- faible taux de globules blancs,
- accumulation de liquide dans le sac qui enveloppe le cœur, problème grave qui peut empêcher le cœur de pomper le sang efficacement,
- accumulation de liquide autour des poumons ou dans la cavité thoracique, problème grave qui peut rendre la respiration difficile,
- apparition d'un diabète (taux élevé de sucre dans le sang),
- hernie au siège de l'intervention chirurgicale,
- cicatrisation anormale de la plaie opératoire.

Effets secondaires fréquents :

Ces effets secondaires peuvent toucher de 1 à 10 patients sur 100.

- Infection des voies urinaires,
- infection de la plaie,
- infection des voies respiratoires inférieures,
- douleurs généralisées,
- douleur à l'oreille, au nez ou à la gorge,
- fatigue,
- tremblements,
- toux,
- acné,
- cicatrisation anormale des plaies,

- obstruction d'un vaisseau sanguin par un caillot formé en un lieu quelconque de l'organisme, problème de coagulation sanguine, nombre peu élevé de plaquettes, hémorragie sous la peau ou formation d'ecchymoses (bleus), nombre peu élevé de globules rouges, baisse du nombre de cellules sanguines (symptômes possibles : faiblesse, tendance aux ecchymoses et infections fréquentes),
- réaction allergique avec plaques et enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, souvent associées à une éruption cutanée et à des démangeaisons,
- inflammation du pancréas (symptômes possibles : douleurs intenses dans le haut de l'estomac, vomissements et perte d'appétit),
- lésions buccales,
- présence de protéines dans l'urine,
- impuissance.
- kyste ovarien

Effets secondaires peu fréquents :

Ces effets secondaires peuvent toucher de 1 à 10 patients sur 1000.

- Éruption cutanée,
- douleurs musculaires,
- destruction des globules rouges,
- inflammation des poumons (symptômes possibles : toux, difficulté à respirer et respiration sifflante),
- problèmes rénaux,
- maladie du foie avec malaise général, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée,
- fonctionnement réduit des gonades mâles.

Effets secondaires rares :

Ces effets secondaires peuvent toucher de 1 à 10 patients sur 10 000.

- Accumulation anormale de protéines dans les poumons (symptômes possibles : toux sèche tenace, fatigue et difficulté à respirer),
- inflammation de vaisseaux sanguins.

Certains effets secondaires pourraient passer inaperçus, par exemple des résultats anormaux aux tests de laboratoire, notamment ceux qui permettent d'évaluer le fonctionnement de vos reins. Il se peut que votre médecin vous fasse passer

des tests sanguins pour s'assurer que tout est normal. Prévenez votre médecin si vous remarquez une manifestation non mentionnée dans ce dépliant ou si l'un des effets mentionnés vous préoccupe.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptôme / Effet		Contactez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez
		Cas graves uniquement	Dans tous les cas	avec votre médecin ou votre pharmacien
Très fréquent	Taux sanguin élevé de lipides / de cholestérol		√	
	Nombre peu élevé de globules blancs		√	
	Accumulation de liquide dans certains organes		√	
	Hypertension (« haute pression »)		√	
	Anémie		√	
Fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements		√	
	Douleurs abdominales / généralisées (peut être un signe de la présence d'un kyste ovarien)		√	
	Accumulation de liquide dans les tissus, kystes, acné, lésions buccales, réactions allergiques		√	
	Risque accru d'infection, cicatrisation anormale des plaies opératoires		√	
	Caillots sanguins, troubles de la coagulation, nombre peu élevé de plaquettes / de globules rouges, hémorragies sous la peau ou formation d'ecchymoses		√	

(bleus)			
Inflammation du pancréas (symptômes possibles : douleurs intenses dans le haut de l'estomac, vomissements et perte d'appétit)		✓	
Apparition d'un diabète (taux élevé de sucre dans le sang)		✓	
Protéines dans l'urine		✓	
Impuissance		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de Certican, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez Certican à une température de 15 à 30 °C (59-86 °F) dans son emballage original, qui le protège de la lumière et de l'humidité.
- N'utilisez pas Certican passé la date de péremption indiquée sur la boîte.
- N'utilisez pas Certican si l'emballage est endommagé ou semble avoir été l'objet d'une manipulation abusive.
- Gardez Certican hors de la portée et de la vue des enfants.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la **réglementation en vigueur**.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- en ligne à www.healthcanada.gc.ca/medeffect;
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou

- par la poste, au :

Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice postal 1908C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffect-canada.html>

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.novartis.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Novartis Pharma Canada Inc., au 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été préparé par Novartis Pharma Canada Inc., 385, boul. Bouchard, Dorval (Québec) H9S 1A9

Dernière révision : 27 février 2019