



## Bon usage (1)

### SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (1)

- Une surveillance régulière des concentrations de l'évérolimus dans le sang total est recommandée. L'utilisation de techniques de dosage ayant des caractéristiques de performances adéquates pour de faibles concentrations de ciclosporine ou de tacrolimus est recommandée.
- CERTICAN® a une marge thérapeutique étroite, ce qui peut nécessiter des ajustements de la posologie pour maintenir la réponse thérapeutique.
- L'analyse de la relation efficacité-exposition et tolérance-exposition a montré, tant en transplantation rénale, que cardiaque et hépatique, une incidence plus faible des rejets aigus confirmés par biopsie chez les patients atteignant des concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total  $\geq 3$  ng/ml.
- Fourchette thérapeutique des concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus comprise entre 3 et 8 ng/ml.
- Les ajustements de posologie peuvent être réalisés à 4-5 jours d'intervalle.

### SURVEILLANCE PARTICULIÈRE (1)

#### Chez tous les patients (1)

- Risque accru d'infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et parasitaires) dont la néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC. À envisager dans diagnostic différentiel quand altération de la fonction rénale ou symptômes neurologiques. Des infections à issue fatale et des septicémies ont été rapportées.
- Pneumonie à *Pneumocystis jiroveci (carinii)* et pathologies à CMV (cytomégavirus).

Mesures à prendre :

- Traitement prophylactique antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci (carinii)*
- Prophylaxie du CMV (cytomégavirus) recommandés à la suite de la transplantation, en particulier chez les patients présentant un risque élevé d'infections opportunistes

- Métabolisme des lipides (détection d'une éventuelle hyperlipidémie).

Mesures à prendre :

- Si nécessaire : régime alimentaire et médicaments hypolipémiants
- Avant instauration ou maintien d'un traitement incluant CERTICAN®, évaluation du rapport bénéfice-risque en cas d'hyperlipidémie établie ou d'hyperlipidémie réfractaire sévère

- Fonction rénale et protéinurie.

- Fonction rénale : chez les patients transplantés rénaux et cardiaques, la diminution des doses de cyclosporine est requise lors de l'association avec CERTICAN® pour prévenir une altération de la fonction rénale (risque augmenté avec doses standard de cyclosporine)

Réduction de la dose de cyclosporine à envisager si créatininémie élevée.

Dans une étude chez des patients transplantés hépatiques, l'utilisation concomitante de CERTICAN® et du tacrolimus à dose réduite n'a pas été associée à une dégradation de la fonction rénale comparativement au tacrolimus à dose standard sans CERTICAN® associé.

Une surveillance régulière de la fonction rénale est recommandée.

- Protéinurie : surveillance car risque majoré notamment si concentrations résiduelles de l'évérolimus élevées

Pour une information complète, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit CERTICAN®.



- Risque accru de développer des lymphomes, cancers cutanés et autres tumeurs malignes (le risque semble être davantage lié à la durée et à l'intensité de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un médicament donné)\*.

Mesures à prendre pour limiter les cancers cutanés :

- Surveillance régulière pour déceler d'éventuels cancers
- Limitation de l'exposition au soleil et aux UV
- Utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé

- Risque augmenté de diabète de *novo* après transplantation.

Mesure à prendre :

- Surveillance étroite de la glycémie

- Complications de cicatrisation (déhiscence de la plaie, collections liquidiennes et infections de la plaie) pouvant nécessiter un geste chirurgical.

- Patients transplantés cardiaques : fréquence augmentée des épanchements péricardique et pleural

- Patients transplantés hépatiques : fréquence augmentée des hernies incisionnelles

- Patients transplantés rénaux : le lymphocèle est la complication la plus fréquemment rapportée

- Modification de la réponse vaccinale (moins efficace). Vaccins vivants à éviter.

- Risque potentiel d'infertilité masculine. Cas d'azoospermie et d'oligospermie réversibles décrits dans la littérature chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR.

- Risques d'intolérance aux excipients (lactose) : les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre CERTICAN®.

- Patients transplantés rénaux : risque accru de thrombose artérielle et veineuse rénale pouvant entraîner la perte du greffon le plus souvent au cours des 30 premiers jours post-transplantation.

- Diagnostic de pneumopathie interstitielle à envisager en cas de symptômes évocateurs de pneumonie infectieuse non répondeurs au traitement antibiotique et chez lesquels les causes d'origine infectieuse, néoplasique et autres causes non médicamenteuses ont été écartées.

Évolution généralement favorable après l'arrêt du traitement. Cependant, des cas à issue fatale ont également été rapportés.

## Pour les patients qui ont un traitement concomitant <sup>(1)</sup>

- Angioœdèmes.

Pour les patients sous IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) dans la majorité des cas.

- Surveillance de l'apparition éventuelle d'une rhabdomyolyse.

Pour les patients sous fibrates et/ou un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.

- Fonction rénale.

Précautions pour les patients ayant un traitement associant CERTICAN® avec des médicaments connus pour leur effet délétère sur la fonction rénale (ex : doses standard de ciclosporine).

Envisager une diminution des doses de cyclosporine chez les patients présentant des concentrations élevées de créatinine sérique.

- Surveillance des concentrations résiduelles de l'éverolimus dans le sang total.

Pour les patients sous inducteur ou inhibiteur du complexe CYP3A4, ainsi qu'après l'arrêt de leur administration (association non recommandée avec les inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A4 à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque lié à une interaction potentielle).

- Surveillance afin de détecter la survenue d'effets indésirables décrits dans le RCP du substrat du CYP3A4.

Pour les patients ayant un traitement associant CERTICAN® avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et ayant un index thérapeutique étroit.

Pour une information complète, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit CERTICAN®.

\* Risque accru de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées chez les patients sous traitement immunosupresseur comportant plusieurs médicaments associés, y compris CERTICAN®.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit CERTICAN®.



- Augmentation du risque de microangiopathie thrombotique, purpura thrombopénique thrombotique ou syndrome hémolytique et urémique.  
Pour les patients sous inhibiteur de calcineurine (ICN).
- Association avec une induction par thymoglobuline (prendre des précautions strictes).  
Pour les patients sous induction par thymoglobuline (globuline de lapin antithymocytes) associée à un protocole immunosuppresseur comprenant du CERTICAN®, de la ciclosporine et des corticoïdes. Une augmentation de l'incidence des infections graves, dont des infections à issue fatale, a été observée au cours des trois premiers mois suivant la transplantation dans l'étude A2310 chez les patients transplantés cardiaques ayant reçu une induction par thymoglobuline.

## Pour les patients qui répondent à des caractéristiques spécifiques <sup>(1)</sup>

- Patients insuffisants hépatiques.  
Surveillance étroite des concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus et ajustement de la dose de l'évérolimus (demi-vie prolongée de l'évérolimus). Suivi des concentrations thérapeutiques à effectuer après initiation/ajustement et jusqu'à obtention de concentrations stables.
- Patients avec IMC élevé : fréquence augmentée des lymphocèles.
- Patients de race noire : incidence des rejets aigus confirmés par biopsie plus élevée chez les patients transplantés rénaux. Ces patients peuvent nécessiter des doses plus élevées de CERTICAN®.
- Patients à haut risque immunologique : données insuffisantes pour utiliser CERTICAN®.
- Patients pédiatriques transplantés rénaux et hépatiques : ne pas utiliser.
- Patients pédiatriques transplantés cardiaques : tolérance et efficacité non établies.

## GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITÉ <sup>(1)</sup>

- Données insuffisantes pour utiliser CERTICAN® chez la femme enceinte, à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.
- Chez les femmes en âge de procréer : utilisation d'une contraception efficace au cours du traitement par CERTICAN® et pendant les 8 semaines suivant son arrêt.
- Les femmes traitées par CERTICAN® ne doivent pas allaiter.
- La capacité de CERTICAN® à entraîner une infertilité chez les patients masculins et féminins est indéterminée, mais des cas d'infertilité masculine et d'aménorrhée secondaire ont été observés.

## CONTRE-INDICATIONS <sup>(1)</sup>

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

## INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS <sup>(1)</sup>

- L'évérolimus est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4, et est aussi un substrat de la glycoprotéine-P (Pg-P).
- Son absorption et son élimination peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur ces deux protéines.
- Un traitement concomitant par des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandé.
- Les inhibiteurs de la glycoprotéine-P peuvent diminuer l'élimination de l'évérolimus et en augmenter les concentrations sanguines.

Pour une information complète, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit CERTICAN®.



## Effets des autres substances actives sur l'évérolimus<sup>(1)</sup>

### Substances actives par interaction

### Recommandations pour l'administration concomitante

Substances actives par interaction	Recommandations pour l'administration concomitante
<b>Inhibiteurs puissants du CYP3A4/PgP</b>	
Kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, téliithromycine, clarithromycine, néfazodone, ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir	Administration concomitante non recommandée à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque
<b>Inhibiteurs modérés du CYP3A4/PgP</b>	
Érythromycine, imatinib, vérapamil, ciclosporine orale, fluconazole, diltiazem, nicardipine, dronedarone, amprenavir, fosamprenavir	Surveillance des concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total en cas d'administration concomitante et d'arrêt de l'inhibiteur Prudence lorsque l'administration concomitante ne peut être évitée
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP	Association à éviter
<b>Inducteurs puissants et modérés de CYP3A4</b>	
Rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne	Association non recommandée à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque
Phénobarbital, éfavirenz, névirapine	Surveillance des concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total en cas d'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et après leur arrêt
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Les préparations contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées pendant un traitement par évérolimus

## Produits dont la concentration plasmatique peut-être altérée par l'évérolimus<sup>(1)</sup>

- Octréotide L.P.
- Ciclosporine (influence clinique mineure sur la pharmacocinétique).
- Atorvastatine (substrat du CYP3A4) et pravastatine (substrat de la PgP) : en cas d'administration concomitante avec l'évérolimus, les patients doivent être suivis quant à l'apparition d'une rhabdomolyse et d'autres effets indésirables tels que ceux décrits dans le RCP des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.
- Substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et ayant un index thérapeutique étroit : surveillance du patient afin de détecter la survenue d'effets indésirables décrits dans le RCP du substrat du CYP3A4 administré par voie orale.
- Vaccinations : modification de la réponse vaccinale (moins efficace). Vaccins vivants à éviter.

Pour une information complète, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit CERTICAN®.



## EFFETS INDÉSIRABLES <sup>(1)</sup>

- Effets indésirables dont la relation de causalité avec CERTICAN® est possible ou probable, observés au cours des essais cliniques de phase III sous CERTICAN® en association avec la ciclosporine et des corticoïdes (essais menés chez 2 497 patients en transplantation rénale et 1 531 patients en transplantation cardiaque), et sous CERTICAN® en association au tacrolimus au cours d'un essai mené chez 719 patients en transplantation hépatique.
- Les événements indésirables les plus fréquents sont : infections, anémie, hyperlipidémie, diabète sucré *de novo*, insomnie, céphalées, hypertension, toux, constipation, nausées, œdème périphérique, retard de cicatrisation (incluant épanchement pleural et péricardique).
- La survenue des événements indésirables est dépendante du protocole d'immunosuppression (degré et durée). Dans les études associant CERTICAN® à la ciclosporine, des élévarions de la créatinine sérique ont été observées plus fréquemment chez les patients recevant CERTICAN® en association avec une dose standard de ciclosporine sous forme de microémulsion que chez les patients des groupes contrôles. L'incidence globale des événements indésirables a été moins élevée avec une dose réduite de ciclosporine sous forme de microémulsion.

### Effets indésirables ayant une relation de causalité possible ou probable avec CERTICAN®

Classe de système d'organes MedDRA	Incidence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infections (virales, bactériennes, fongiques), infections des voies aériennes supérieures, infections des voies aériennes inférieures et des poumons (incluant pneumonie) <sup>1</sup> , infections urinaires <sup>2</sup>
	Fréquent	Sepsis, infections des plaies
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Fréquent	Tumeurs malignes ou non précisées, tumeurs cutanées malignes ou non précisées
	Peu fréquent	Lymphomes/syndrome lymphoprolifératif post-greffe (SLPG)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie, anémie/érythropénie, thrombocytopénie <sup>1</sup>
	Fréquent	Pancytopenie, microangiopathies thrombotiques (incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique)
Affections endocriniques	Peu fréquent	Hypogonadisme masculin (diminution de la testostérone, augmentation de la FSH* et de la LH**)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperlipidémie (cholestérol et triglycérides), diabète sucré <i>de novo</i> , hypokaliémie
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie, anxiété
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
Affections cardiaques	Très fréquent	Épanchement péricardique <sup>3</sup>
	Fréquent	Tachycardie

Pour une information complète, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit CERTICAN®.



Classe de système d'organes MedDRA	Incidence	Effet indésirable
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension, accident thrombo-embolique veineux
	Fréquent	Lymphocèle <sup>4</sup> , épistaxis, thrombose du greffon rénal
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Épanchement pleural <sup>1</sup> , toux <sup>1</sup> , dyspnée <sup>1</sup>
	Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle <sup>5</sup>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements
	Fréquent	Pancréatite, stomatite/aphes buccaux, douleur oropharyngée
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite non infectieuse, ictere
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Angio-oedème <sup>6</sup> , acné, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Protéinurie <sup>2</sup> , nécrose tubulaire rénale <sup>7</sup>
Affection des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonction érectile, troubles menstruels (y compris aménorrhées et ménorragies)
	Peu fréquent	Kyste ovarien
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	OEdème périphérique, douleur, retard de cicatrisation, pyrexie
	Fréquent	Hernie incisionnelle
Investigations	Fréquent	Anomalie des enzymes hépatiques <sup>8</sup>

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ).

\* FSH : Follicle stimulating hormone, hormone folliculo-stimulante.

\*\* LH : Luteinizing hormone, hormone lutéinisante.

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

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

<sup>3</sup> En transplantation cardiaque.

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

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

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

<sup>7</sup> En transplantation rénale.

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

Pour une information complète, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit CERTICAN®.



## Description d'effets indésirables sélectionnés

- Les études de toxicologie préclinique ayant montré que l'évérolimus peut diminuer la spermatogenèse, les troubles de la fertilité chez l'homme doivent être considérés comme un risque potentiel du traitement au long cours par CERTICAN®. Des cas d'azoospermie et d'oligospermie réversibles ont été décrits dans la littérature chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR.
- Dans les essais cliniques contrôlés au cours desquels 3 256 patients, recevant CERTICAN® en association avec d'autres immunosuppresseurs, ont été suivis pendant au moins un an, 3,1 % des patients ont développé des cancers, dont 1,0 % des cancers cutanés et 0,60 % un lymphome ou un syndrome lymphoprolifératif.
- Des cas de pneumopathie interstitielle, incluant une inflammation du parenchyme pulmonaire (pneumonie inflammatoire) et/ou une fibrose d'origine non infectieuse, parfois fatale, sont survenus chez des patients recevant de la rapamycine et ses dérivés, y compris CERTICAN®. Le plus souvent, l'évolution a été favorable après l'arrêt du CERTICAN® et/ou l'administration de glucocorticoïdes. Cependant, des cas à issue fatale ont également été rapportés.

## Effets issus de données recueillies depuis la commercialisation de CERTICAN® par les notifications spontanées et les revues de la littérature

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

## Effets issus de la notification spontanée et de la littérature (fréquence indéterminée)

Appareil	Incidence	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Indéterminée	Carence en fer
Affections vasculaires	Indéterminée	Vascularite leucocytoclasique, Lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Indéterminée	Protéinose alvéolaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Erythrodermie

## Déclaration des effets indésirables suspectés

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <http://www.signalement-sante.gouv.fr>

Pour une information complète, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit CERTICAN®.

