

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr CERTICAN^{MD}

Comprimés d'évérolimus

Pour utilisation par voie orale

0,25 mg, 0,5 mg et 0,75 mg d'évérolimus

Immunosuppresseur

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1

Date d'approbation :
2026-08-14

Numéro de contrôle : 500119

CERTICAN est une marque déposée.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

03/2026

Table des matières

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications.....	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications	4
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	5
4 Posologie et administration	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 Surdose	7
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	7
7 Mises en garde et précautions	8
Généralités	8
Cancérogenèse et génotoxité.....	8
Appareil cardiovasculaire	8
Système endocrinien et métabolisme.....	9
Système sanguin et lymphatique.....	9
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	9
Système immunitaire	10
Surveillance et examens de laboratoire	11
Considérations périopératoires	12
Fonction rénale.....	13
Santé reproductive	13

Appareil respiratoire	13
Appareil cutané	14
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Grossesse	14
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants et adolescents	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 Effets indésirables.....	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	20
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	22
9 Interactions médicamenteuses	22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
9.3 Interactions médicament-comportement	23
9.4 Interactions médicament-médicament	23
9.5 Interactions médicament-aliment	27
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	27
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	27
10 Pharmacologie clinique.....	27
10.1 Mode d'action	27
10.2 Pharmacodynamie	28
10.3 Pharmacocinétique	28
11 Conservation, stabilité et mise au rebut	31
12 Instructions particulières de manipulation du produit	31
Partie 2 : Renseignements scientifiques	32
13 Renseignements pharmaceutiques	32
14 Études cliniques.....	33
14.1 Études cliniques par indication	33
15 Microbiologie	37
16 Toxicologie non clinique.....	37
Renseignements destinés aux patient·e·s	49

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

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.

1.1 Pédiatrie

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 (voir la section [Enfants et adolescents](#)).

1.2 Gériatrie

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 (voir la section [Personnes âgées](#)).

2 Contre-indications

- CERTICAN est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'évérolimus, au sirolimus ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3 Encadré sur les 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 (voir la section [7 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 (voir la section [7 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 (voir les sections [4 Posologie et administration](#), [7 Mises en garde et précautions](#) et [10 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 (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

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.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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.

Pédiatrie (< 18 ans)

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 (voir la section [10.3 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 (C₀) et régler la posologie au besoin.

4.4 Administration

On doit administrer CERTICAN et la cyclosporine le plus tôt possible après la transplantation (voir les sections [7 Mises en garde et précautions, Surveillance du traitement](#) et [14 Études 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 (voir la section [7 Mises en garde et précautions, 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.

4.5 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.

5 Surdose

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.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 0,25 mg, 0,5 mg et 0,75 mg	butyl hydroxytoluène, crospovidone, hypromellose, lactose anhydre, lactose monohydraté, stéarate de magnésium

Description

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.

Conditionnement

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

7 Mises en garde et précautions

Voir la section [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

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 médicaux 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 (C_0) 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 [4 Posologie et administration](#) (voir également la section [9.4 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.

Cancérogenèse et génotoxicité

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 (voir la section [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#)). 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 (voir la section [8 Effets indésirables](#)).

Appareil cardiovasculaire

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.

Système endocrinien et 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 (voir la section [8 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 fibraté, on doit surveiller l'apparition d'une rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables, comme on l'explique dans la monographie de ces produits (voir la section [9.4 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.

Système sanguin et lymphatique

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 (voir la section [8 Effets indésirables](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Atteinte fonctionnelle hépatique

Les concentrations minimales d'évérolimus dans le sang entier (C₀) 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 télithromycine et le ritonavir) et de puissants inducteurs de cette isoenzyme (comme la rifampine, la rifabutine, le millepertuis, la carbamazépine et la phénytoïne) n'est pas recommandée en l'absence d'une surveillance étroite des concentrations minimales d'évérolimus dans le sang entier (voir la section [9.4 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 (voir la section [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Système 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. 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 (voir la section [8 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 (voir la section [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#)).

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 (voir la section [8 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 (voir la section [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Surveillance et examens 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 (voir la section [10 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 (voir la section [10 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 (voir la section [9 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 (voir les sections [7 Mises en garde et précautions](#), [9 Interactions médicamenteuses](#) et [10 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, voir la section [10.2 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 (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Le tableau 2 ci-dessous montre les concentrations minimales médianes mesurées au cours d'un essai clinique.

Tableau 2 – 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 ^{MD*} 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; C ₀ = concentration minimale et C ₂ = concentration 2 heures après l'administration du médicament.				

Considérations périopératoires

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, la 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 (voir les sections [7 Mises en garde et précautions](#), [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#), [1 Indications](#) et [10 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 (voir les sections [7 Mises en garde et précautions](#) et [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#)).

Fonction rénale

Voir la section [7 Mises en garde et précautions, Considérations périopératoires](#).

Santé reproductive

Fertilité

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.

Appareil 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 (voir la section [8 Effets indésirables](#)).

Appareil cutané

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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 (voir la section [16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

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.

7.1.2 Allaitement

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 (voir la section [10 Pharmacologie clinique](#)).

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 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 (voir la section [Enfants et adolescents](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 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 (voir la section [Personnes âgées](#)).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquents (> 20 %) consignés dans les données des essais cliniques menés chez des transplantés rénaux *de novo* traités par CERTICAN comprennent l'œdème périphérique, la constipation, l'hypertension, les nausées, l'anémie, les infections urinaires et l'hyperlipidémie.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

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 %) (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

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 (voir la section [7 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 (voir la section [7 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 (voir les sections [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#) et [7 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 3 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 3 – Taux d'incidence des effets indésirables fréquents ($\geq 10\%$ dans un des groupes), selon les principaux systèmes ou organes et les termes privilégiés

Classification par principal 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 %).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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, hématomène, 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, urérite, 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.

8.5 Effets indésirables observés 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

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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. Il n'est pas recommandé d'associer ce traitement à des inhibiteurs ou à des inducteurs puissants de la CYP3A4. En présence d'inducteurs modérés de la CYP3A4, une accélération du métabolisme de l'évérolimus et, par conséquent, une réduction de la concentration sanguine de ce dernier peuvent survenir (tableau 4). Par ailleurs, les inhibiteurs de la glycoprotéine P 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 (voir la section [7 Mises en garde et précautions, 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées). Ce tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la glycoprotéine P			
Immunosuppresseurs : Cyclosporine*	EC	-La prise concomitante d'une dose de cyclosporine a accru de manière significative la C_{max} et l'ASC estimées de l'évérolimus à l'état d'équilibre. 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. -Les inhibiteurs de la glycoprotéine P devraient augmenter l'exposition à l'évérolimus.	Une modification de la dose de cyclosporine pourrait donc imposer un réglage de la posologie de l'évérolimus (voir la section 4 Posologie et administration).
Forts inducteurs de la CYP3A4			
Antimycobactériens : Rifampine* Rifabutine Anticonvulsivants : Carbamapézine Phénytoïne Produits à base de plantes médicinales : Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	EC, T	-La 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. -Les inducteurs puissants de la CYP3A4 devraient réduire l'exposition à l'évérolimus.	L'administration concomitante d'évérolimus et de forts inducteurs de la CYP3A4 n'est pas recommandée (voir la section 7 Mises en garde et précautions).
Forts inhibiteurs de la CYP3A4			

Antifongiques : Kétoconazole* Itraconazole Voriconazole Anti-infectieux : Érythromycine* Clarithromycine Télithromycine Ritonavir	EC, T	-Le kétoconazole a augmenté les valeurs estimées de la C_{max} de l'ASC et de la demi-vie d'une dose unique d'évérolimus. -L'érythromycine a augmenté les valeurs estimées de la C_{max} de l'ASC et de la demi-vie d'une dose unique d'évérolimus. -Les inhibiteurs puissants de la CYP3A4 devraient augmenter l'exposition à l'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. L'administration concomitante d'évérolimus et de forts inhibiteurs de la CYP3A4 n'est pas recommandée (voir la section 7 Mises en garde et précautions).
Substrats de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P			
Antagonistes des canaux calciques : Vérapamil*	EC	Le vérapamil a augmenté les valeurs estimées de la C_{max} et de l'ASC d'une dose unique d'évérolimus. La demi-vie de l'évérolimus est 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.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Atorvastatine* Pravastatine* Simvastatine Lovastatine	EC, T	-Aucun effet clinique digne de mention sur les paramètres pharmacocinétiques n'a été observé avec l'atorvastatine et la pravastatine. -S'il y a traitement concomitant avec la cyclosporine, le risque d'interaction avec l'évérolimus augmente avec la simvastatine et la lovastatine.	On doit surveiller l'apparition d'une rhabdomyolyse et d'autres événements indésirables chez les patients, comme on l'explique dans la monographie de ces produits (voir la section 7 Mises en garde et précautions). L'association de la simvastatine ou de la lovastatine avec l'évérolimus était fortement découragée chez les transplantés traités par la cyclosporine.
Sédatifs/hypnotiques : Midazolam*	EC	L'évérolimus a entraîné une augmentation de la C_{max} d'un facteur de 1,25 % (IC à 90 % de 1,14 à 1,37) et de l' ASC_{inf} , d'un facteur de 1,30 (IC à 90 % de 1,22 à 1,39).	Aucun ajustement de la dose du midazolam n'est nécessaire lors de l'administration concomitante d'évérolimus.
Agonistes des récepteurs de la somatostatine : Octréotide*	EC	L'évérolimus a entraîné l'augmentation de la C_{min} de l'octréotide selon un rapport moyen géométrique (évérolimus/placebo) de 1,47.	

Légende : EC = essai clinique; T = théorique; * Ces interactions ont été évaluées dans le cadre d'études cliniques.

Les médicaments qui inhibent modérément la CYP3A4 et la glycoprotéine P (p. ex., le fluconazole; les antibiotiques macrolides; la nicardipine et le diltiazem; le nelfinavir, l'indinavir et l'amprénavir) peuvent accroître les concentrations sanguines d'évérolimus. À l'inverse, les inducteurs modérés de la CYP3A4 / de la glycoprotéine P (p. ex., le phénobarbital, 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 (voir la section [7 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).

9.5 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 (voir la section [10 Pharmacologie clinique](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur puissant 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 s'il est administré en association avec le millepertuis. L'administration concomitante de CERTICAN et de millepertuis n'est pas recommandée.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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*.

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.

10.2 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).

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.

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 allogreffe aortique.

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*).

De plus, l'évérolimus inhibe la prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire stimulée par les facteurs de croissance.

10.3 Pharmacocinétique

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.

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.

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 %.

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques de l'évérolimus chez les receveurs d'une greffe rénale (moyenne $\pm$ ÉT) après l'administration de doses biquotidiennes de 0,75 mg

$C_{\max}$	$T_{\max}$	Demi-vie ($t_{1/2}$)	SCC	CL/F ¹	V/F ¹
$11,1 \pm 4,6$ ng/mL	1-2 h	30 + 11 h	75 ± 31 ng.h/mL	8,8 L/h	110 L

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.

Élimination

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 et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents :**

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

- **Personnes âgées :**

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.

- **Origine ethnique :**

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.

- **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.

- **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.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

Aucune

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : Évérolimus

Nom chimique : (1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-dihydroxy-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-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 et masse moléculaire : C₅₃H₈₃NO₁₄/958,2

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.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Prévention du rejet de greffe rénale

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur la greffe rénale

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
A2309	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 %).

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 (AMP) 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 7 – 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 (CERTICAN-AMP) IC à 95 %	0,4 % (-6,2; 6,9)	1,1 % (-6,1; 8,3)	- -	- -
Critères individuels (secondaires)				

	CERTICAN à 1,5 mg N = 277 % (n)		AMP à 1,44 g N = 277 % (n)	
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 8 – 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 9 – Étude A2309 : Rapport protéine/créatinine urinaire

		Catégorie de protéinurie (mg/mmol)			
		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 (voir les sections [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#), [4 Posologie et administration](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)).

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.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

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 (voir la section [16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)). 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.

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux 10 à 13.

Génotoxicité

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.

Cancérogénicité

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 14.

Toxicité pour la reproduction et le développement

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.

Toxicité juvénile

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 10 – 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); Cmax : 55 ng/mL; ASC(0-24H) : 803 ng.h/mL DSET = 0,5 mg/kg/jour (femelles); Cmax : 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 épидидymaire; 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 Hanlbn : 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 10 – 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; Cmax : 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 : Cmax : 10 ng/mL; ASC(0-24H) : 102 ng.h/mL; f : Cmax : 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 10 – 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 (Hanbm Wistar)	150 mâles 150 femelles	0; 0,05; 0,1; 0,15; 0,5; 1,5 Orale 26 semaines + 4 semaines de récupération	DSET = 0,15 mg/kg m : Cmax : 1,5 ng/mL; ASC(0-24H) : 7,1 ng.h/mL; f : Cmax : 1,1 ng/mL; ASC : 8,1 ng.h/mL ≥ 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. 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.

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

Tableau 11 – 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 et globulines et rapport alb/glob); hausse des globulines β ₁ . 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 : Cmax : 145 ng/mL; ASC(1-24H) : 2937 ng-h/mL f : Cmax : 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 α2-globulines et des β1-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 12 – 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	≥ 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. 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.
Singe (macaque de Buffon)	4 mâles 4 femelles	0; 5; 15; 45 Orale 2 semaines	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).
Singe (macaque de Buffon)	16 mâles 16 femelles	0; 1,5; 5; 15 Orale 4 semaines + 2 semaines de récupération	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 ≥ 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 monocytaire; 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).

Tableau 13 – 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 : Cmax : 68 ng/mL; ASC(0-24H) : 358 ng·h/mL; f : Cmax : 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 atrophie 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 : Cmax : 8,5 ng/mL; ASC(0-24H) : 98,0 ng·h/mL; f : Cmax : 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).
---------------------------------	----------------------------	--	--

Tableau 14 – 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.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **CERTICAN^{MD}**

(évérolimus)

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **CERTICAN^{MD}**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **CERTICAN**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- Seuls les professionnels de la santé expérimentés dans le traitement immunosuppresseur et la prise en charge des greffes d'organes devraient prescrire CERTICAN.
- La prise d'immunosuppresseurs, comme CERTICAN, peut accroître la vulnérabilité aux infections et favoriser la formation d'un lymphome ou d'un cancer de la peau.
- CERTICAN peut causer des problèmes rénaux lorsqu'on l'administre avec de la cyclosporine aux doses habituelles. Si vous prenez ces médicaments, votre professionnel de la santé pourrait devoir ajuster votre dose et prescrire des tests sanguins pour surveiller votre état de santé.
- Un caillot de sang peut se former dans le rein (c'est-à-dire une thrombose) et entraîner la perte du greffon (échec de la transplantation). Ce risque est maximal durant les 30 jours suivant l'intervention.

À quoi sert CERTICAN :

- CERTICAN (évérolimus) sert à empêcher votre organisme de rejeter l'organe qu'on vous a greffé.
- On emploie CERTICAN avec d'autres médicaments, à savoir le basiliximab et la cyclosporine (NEORAL) et les corticostéroïdes, pour prévenir le rejet du rein transplanté.

Comment fonctionne CERTICAN :

CERTICAN (évérolimus) fait partie d'une classe de médicaments appelés « immunosuppresseurs ».

En vue de prévenir le rejet, CERTICAN ralentit l'activité des globules blancs, qui tentent d'éliminer l'organe transplanté.

Les ingrédients de CERTICAN sont :

Ingrédient médicinal : évérolimus

Ingrédients non médicinaux : butyl hydroxytoluène
crospovidone
hypromellose
 α -lactose
lactose monohydraté
stéarate de magnésium

CERTICAN se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

CERTICAN est offert en comprimés dosés à 0,25 mg, 0,5 mg 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.

N'utilisez pas CERTICAN dans les cas suivants :

- Si vous êtes hypersensible (allergique) à l'évérolimus, au sirolimus ou à une composante quelconque de CERTICAN. Voir la section « Les ingrédients de CERTICAN sont : » ci-dessus.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser CERTICAN, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- 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;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie, auquel cas le professionnel de la santé modifiera peut-être la dose de CERTICAN;
- si 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 8 semaines après la dernière dose;

- si vous allaitez ou **vous envisagez d'allaiter**. On ignore si CERTICAN passe dans le lait maternel chez l'être humain. Évitez d'allaiter pendant votre traitement par CERTICAN;
- si 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 professionnel de la santé.

Autres mises en garde :

Infections :

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.

Vaccins :

Évitez de recevoir des vaccins vivants pendant votre traitement par CERTICAN. Évitez également tout contact étroit avec des personnes ayant reçu un vaccin vivant.

Exposition au soleil :

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.

Diabète :

CERTICAN peut augmenter le risque de survenue d'un diabète après la transplantation. Votre médecin surveillera votre glycémie (taux de sucre dans le sang) pendant votre traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

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, télicithromycine, 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 nifédipine 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, des médicaments qui servent à abaisser le taux de cholestérol, tels que la simvastatine, la lovastatine, l'atorvastatine et la pravastatine, car ils peuvent nuire 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.

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.

Comment utiliser CERTICAN :

- CERTICAN doit être administré par voie orale seulement.
- Vous devrez recevoir votre première dose le plus tôt possible après la transplantation.
- Avalez les comprimés CERTICAN entiers avec un verre d'eau. Ne les écrasez pas avant de les prendre.
- Prenez CERTICAN avec ou sans aliments, en même temps que votre dose de cyclosporine. Prenez toujours vos doses de la même manière.
- Votre traitement se poursuivra aussi longtemps que vous aurez besoin d'un traitement immunosuppresseur pour empêcher le rejet de votre organe transplanté.

- N'arrêtez pas de prendre votre médicament à moins que votre professionnel de la santé vous demande de le faire. L'arrêt du traitement par CERTICAN peut augmenter le risque de rejet de l'organe transplanté.
- Votre professionnel de la santé effectuera des tests sanguins pour surveiller votre dose. 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.
- Votre professionnel de la santé déterminera la dose exacte de CERTICAN qui vous convient. Suivez ses directives et ne modifiez jamais la dose de vous-même. CERTICAN doit être administré par voie orale seulement.
- 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.

Dose habituelle :

Prenez 0,75 mg deux fois par jour (à 12 heures d'intervalle) avec votre dose prescrite de cyclosporine et de corticostéroïde.

Votre professionnel de la santé ajustera votre dose d'entretien au besoin.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CERTICAN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre CERTICAN, prenez-le dès que vous y pensez, puis continuez de prendre votre médicament comme d'habitude. Cependant, s'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, laissez tomber la dose oubliée. Ne prenez jamais deux doses en même temps. Demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de CERTICAN :

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.

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CERTICAN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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.

- Mal de tête
- Insomnie
- Anxiété
- Bosse ou renflement (hernie) au siège de l'intervention chirurgicale

Effets secondaires fréquents :

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

- Infection des voies urinaires
- Douleurs généralisées
- Douleur à l'oreille, au nez ou à la gorge
- Tremblements
- Toux
- Acné
- Cicatrisation anormale des plaies
- Lésions buccales

Effets secondaires peu fréquents :

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

- Éruption cutanée
- Douleurs musculaires

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 et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévéres seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Taux sanguin élevé de lipides / de cholestérol		✓	
Hypertension (« haute pression ») : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleurs ou pression à la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques		✓	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, baisse d'énergie, teint pâle, essoufflement, faiblesse		✓	
Fréquent			
Diarrhée, nausées, vomissements		✓	
Douleurs abdominales / généralisées (peut être un signe de la présence d'un kyste ovarien) : douleur pelvienne, rapports sexuels douloureux, ballonnements ou gonflement de l'abdomen, douleur à l'évacuation des selles		✓	
Œdème (gonflement inhabituel) touchant les bras, les mains, les jambes, les pieds, les chevilles, le visage ou les voies respiratoires		✓	
Épanchement péricardique (accumulation de liquide autour du cœur) : douleur vive ou lancinante au centre ou du côté gauche de la poitrine qui s'intensifie à l'inspiration, essoufflement, palpitations, fièvre, fatigue,		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
faiblesse ou sensation de malaise, toux, gonflement de l'abdomen ou des jambes			
Problèmes aux poumons (symptômes pulmonaires qui s'aggravent) : toux persistante, respiration douloureuse ou difficile, essoufflement, cyanose (coloration bleuâtre de la peau et des ongles des doigts), douleur à la poitrine, fatigue, perte d'appétit, perte de poids involontaire		✓	
Leucopénie (faible nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleur et symptômes faisant penser à ceux de la grippe		✓	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, maux de cœur (nausées) et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge		✓	
Risque accru d'infection, cicatrisation anormale des plaies opératoires		✓	
Pancytopénie (diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes) : nombre peu élevé de globules rouges : peau pâle, fatigue, rythme cardiaque rapide, essoufflement; nombre peu élevé de globules blancs : fièvre et symptômes d'infection, comme une toux; nombre peu élevé de plaquettes : bleus apparaissant plus facilement qu'à l'habitude et saignements abondants		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, perte d'appétit, abdomen sensible au toucher		✓	
Diabète : soif excessive, envie d'uriner excessive, faim excessive, perte de poids inexpliquée, mauvaise cicatrisation des plaies, infections		✓	
Protéinurie (excès de protéines dans l'urine) : enflure des mains, des pieds, du visage		✓	
Impuissance et hypogonadisme masculin : difficulté à avoir et à maintenir une érection, modifications du désir ou de l'activité sexuelle, baisse d'énergie, dépression, infertilité		✓	
Problèmes au foie : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite de l'abdomen, nausées ou vomissements, urines inhabituellement foncées, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexpliquée		✓	
Problèmes aux reins : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (en raison de la rétention de liquide), perte d'appétit, résultats anormaux aux analyses de sang, modifications de l'état mental		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtene immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévéres seulement	Dans tous les cas	
(sommolence, confusion, coma)			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- 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.
- Gardez CERTICAN hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur CERTICAN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web de Novartis [www.novartis.ca] ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

Le présent feuillet a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Date d'approbation : 2026-08-14

CERTICAN est une marque déposée.