Rapamune 1 mg

Sirolimus

Comprimés enrobés, B/30

Date : 08/2022, V0.10

Marché de référence: U.E

Tunisie

MENTIONS LEGALES LONGUES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapamune 1 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rapamune 1 mg comprimés enrobés
Chaque comprimé enrobé contient 1 mg de sirolimus.

Excipients à effet notoire
Chaque comprimé contient 86,4 mg de lactose monohydraté et 215,8 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé (comprimé).

Rapamune 1 mg comprimés enrobés
Comprimé enrobé de couleur blanche, de forme triangulaire, marqué « RAPAMUNE 1 mg » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rapamune est indiqué chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale, en prévention du rejet d'organe. Il est recommandé d'initier le traitement par Rapamune en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. Rapamune peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine microémulsion peut être arrêtée progressivement (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention du rejet de greffe d'organe

Le traitement doit être instauré et suivi sous la surveillance d'un spécialiste dûment qualifié en transplantation.

Traitement d'initiation (pendant les 2 à 3 mois après la transplantation)
Le schéma posologique usuel consiste en une dose de charge unique de 6 mg de Rapamune par voie orale, administrée dès que possible après la transplantation, suivie d'une dose de 2 mg une fois par jour jusqu'à ce que les résultats de suivi des concentrations thérapeutiques soient disponibles (voir *Suivi des concentrations thérapeutiques et ajustement posologique)*. La posologie de Rapamune doit ensuite être adaptée individuellement afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 4 et 12 ng/ml (dosage chromatographique). Le traitement par Rapamune doit être optimisé par diminution progressive de la posologie des stéroïdes et de la ciclosporine microémulsion. Les concentrations résiduelles limites recommandées de ciclosporine durant les 2 à 3 premiers mois après la transplantation sont de 150-400 ng/ml (dosage monoclonal ou méthode équivalente) (voir rubrique 4.5).

Afin de minimiser les fluctuations, Rapamune doit être pris à la même heure par rapport à la prise de

ciclosporine, soit 4 heures après la dose de ciclosporine, et soit toujours avec, soit toujours sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Traitement d'entretien
La ciclosporine doit être progressivement supprimée sur une période de 4 à 8 semaines, et la posologie de Rapamune doit être ajustée afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 12 et 20 ng/ml (dosage chromatographique ; voir *Suivi des concentrations thérapeutiques et ajustement posologique*). Rapamune doit être associé à des corticoïdes. Chez les patients pour lesquels l'arrêt de la ciclosporine est un échec ou ne peut être envisagé, l'association de ciclosporine et de Rapamune ne doit pas être poursuivie au-delà de 3 mois après la transplantation. Chez ces patients, Rapamune doit être arrêté et un autre protocole immunosuppresseur doit être instauré quand cela est cliniquement nécessaire.

Suivi des concentrations thérapeutiques et ajustement posologique
Les concentrations de sirolimus dans le sang total doivent être étroitement surveillées dans les populations suivantes :

(1) patients présentant une insuffisance hépatique
(2) lorsque des inducteurs ou des inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine-P (P-gp) sont administrés concomitamment, ainsi qu'après arrêt de leur administration (voir rubrique 4.5) et/ou
(3) si la posologie de ciclosporine est nettement diminuée ou arrêtée, puisque ces populations sont susceptibles de nécessiter des posologies particulières.

Le suivi des concentrations thérapeutiques du médicament ne doit pas être l'unique critère d'adaptation du traitement par sirolimus. Une attention particulière doit être apportée aux signes/symptômes cliniques, aux biopsies tissulaires et aux paramètres biologiques.

La plupart des patients qui ont reçu 2 mg de Rapamune 4 heures après la ciclosporine avaient des concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total comprises dans la fourchette visée de 4 à 12 ng/ml (valeurs obtenues par dosage chromatographique). Le traitement optimal nécessite une surveillance des concentrations du médicament chez tous les patients.

D'une façon optimale, les ajustements de la posologie de Rapamune doivent reposer sur plus qu'une valeur résiduelle unique obtenue plus de 5 jours après un précédent changement de posologie.

Les patients peuvent passer de la solution buvable de Rapamune à la formulation comprimé sur la base de un mg pour un mg. Il est recommandé que la concentration résiduelle en sirolimus soit dosée 1 à 2 semaines après le changement entre les différentes formulations ou entre les différents dosages des comprimés afin de vérifier qu'elle est toujours dans la fourchette recommandée.

Après l'arrêt de la ciclosporine, il est recommandé d'obtenir des concentrations résiduelles comprises entre 12 et 20 ng/ml (dosage chromatographique). La ciclosporine inhibe le métabolisme du sirolimus, et par conséquent, les concentrations de sirolimus vont diminuer lorsque la ciclosporine sera arrêtée à moins que la posologie du sirolimus ne soit augmentée. En moyenne, la posologie de sirolimus doit être 4 fois plus élevée pour tenir compte à la fois de l'absence d'interaction pharmacocinétique (augmentation d'un facteur 2) et de l'augmentation du besoin en immunosuppresseur liée à l'absence de ciclosporine (augmentation d'un facteur 2). Le rythme avec lequel la posologie de sirolimus est augmentée doit correspondre au rythme d'élimination de la ciclosporine.

Si des ajustements supplémentaires de la posologie sont nécessaires pendant le traitement d'entretien (après arrêt de la ciclosporine), chez la plupart des patients ces ajustements peuvent être basés sur le simple rapport : nouvelle posologie de Rapamune = posologie actuelle x (concentration cible/concentration actuelle). Une dose de charge doit être envisagée en plus d'une nouvelle posologie d'entretien lorsqu'il est nécessaire d'augmenter considérablement les concentrations résiduelles de sirolimus : dose de charge de Rapamune = 3 x (nouvelle posologie d'entretien – posologie d'entretien actuelle). La posologie maximale de Rapamune administrée quelque soit le jour ne doit pas dépasser 40 mg. Si une posologie journalière estimée excède 40 mg à cause de l'ajout de la dose de charge, la dose de charge doit être administrée sur 2 jours. Les concentrations résiduelles de sirolimus doivent être

surveillées pendant au moins 3 à 4 jours après la dose de charge.

Les concentrations résiduelles journalières limites recommandées pour le sirolimus reposent sur des méthodes chromatographiques. Plusieurs méthodes de dosage ont été utilisées pour mesurer les concentrations de sirolimus dans le sang total. Actuellement en pratique clinique, les concentrations de sirolimus dans le sang total sont mesurées à la fois par des méthodes chromatographiques et de dosage immunologique. Les valeurs des concentrations obtenues par ces différentes méthodes ne sont pas interchangeables. Toutes les concentrations de sirolimus rapportées dans ce Résumé des Caractéristiques du Produit ont été mesurées en utilisant des méthodes chromatographiques ou ont été converties à des équivalents en méthode chromatographique. Les ajustements vers les limites visées doivent être effectués en tenant compte du type de dosage utilisé pour mesurer les concentrations résiduelles du sirolimus. Dans la mesure où les résultats dépendent de la méthode de dosage et du laboratoire, et que les résultats peuvent varier au cours du temps, l'intervalle thérapeutique cible doit être ajusté sur la base d'une connaissance détaillée du dosage spécifiquement utilisé sur le site. Les médecins doivent donc être tenu informés en permanence par leurs responsables du laboratoire local de la précision de la méthode de dosage utilisée pour déterminer la concentration de sirolimus.

Populations particulières

Population noire
Des informations limitées indiquent que les patients noirs recevant une transplantation rénale (principalement Afro-Américains) nécessitent des posologies et des concentrations résiduelles de sirolimus plus élevées pour obtenir la même efficacité que celle observée chez les patients qui ne sont pas de race noire. Les données d'efficacité et de sécurité sont trop limitées pour permettre des recommandations spécifiques quant à l'utilisation du sirolimus chez les receveurs noirs.

Personnes âgées
Les études cliniques avec Rapamune solution buvable n'ont pas inclu un nombre suffisant de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
La clairance du sirolimus peut être diminuée chez les patiens présentant une insuffisance de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé que la dose d'entretien de Rapamune soit diminuée de moitié environ.

Il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total chez les patients présentant une insuffisance de la fonction hépatique (voir *Suivi des concentrations thérapeutiques et ajustement posologique)*. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de charge de Rapamune.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, le suivi des concentrations thérapeutiques doit être effectué tous les 5 à 7 jours jusqu'à ce que 3 valeurs consécutives des taux résiduels aient montré des concentrations stables de sirolimus après une adaptation posologique ou après une dose de charge, en raison de l'atteinte retardée de l'état d'équilibre du fait de la demi-vie prolongée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Rapamune chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Rapamune est réservé à la voie orale.

La biodisponibilité des comprimés écrasés, mâchés ou coupés n'a pas été déterminée et par conséquent, cela ne peut être recommandé.

Afin de minimiser les fluctuations, Rapamune doit être pris toujours de la même manière, soit avec, soit sans nourriture.

Le jus de pamplemousse doit être évité (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Rapamune n'a pas été suffisamment étudié chez les patients transplantés rénaux à haut risque immunologique, par conséquent son utilisation n'est pas recommandée dans ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).

Chez les patients transplantés rénaux ayant une reprise retardée de la fonction du greffon, le sirolimus peut retarder la reprise de la fonction rénale.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, des angioedèmes, des dermatites exfoliatrices et des vascularites d'origine allergique ont été associées à l'administration de sirolimus (voir rubrique 4.8).

Traitement concomitant

Agents immunosuppresseurs (patients transplantés rénaux uniquement)
Lors d'études cliniques, le sirolimus a été administré en association avec les produits suivants : tacrolimus, ciclosporine, azathioprine, mycophénolate mofétil, corticoïdes et anticorps cytotoxiques. L'association de sirolimus avec d'autres agents immunosuppresseurs n'a pas été étudiée de manière approfondie.

La fonction rénale doit être surveillée pendant l'administration concomitante de Rapamune et de ciclosporine. Un ajustement du protocole immunosuppresseur doit être envisagé chez les patients présentant des concentrations élevées de créatinine sérique. Une précaution particulière doit être prise lors de la co-administration avec des produits connus pour leur effet délétère sur la fonction rénale.

Par comparaison avec les patients témoins traités par ciclosporine et placebo ou azathioprine, les patients traités par ciclosporine et Rapamune pendant plus de 3 mois avaient des concentrations de créatinine sérique plus élevées et des taux calculés de filtration glomérulaire inférieurs. Les patients chez lesquels le traitement par ciclosporine a été éliminé avec succès avaient des concentrations de créatinine sérique plus faibles et des taux calculés de filtration glomérulaire plus élevés, ainsi qu'une incidence de cancer plus faible, par comparaison avec les patients restés sous ciclosporine. La co-administration prolongée de ciclosporine et de Rapamune comme traitement d'entretien ne peut être recommandée.

Les données des études cliniques ont montré que l'utilisation de Rapamune, du mycophénolate mofétil et des corticoïdes, en association avec une induction par un anticorps du récepteur de l'IL-2 (IL2R Ab) n'est pas recommandée, dans le cadre de la greffe rénale *de novo* (voir rubrique 5.1).

La surveillance périodique quantitative de la protéinurie est recommandée. Dans une étude évaluant le

remplacement des inhibiteurs de la calcineurine par Rapamune dans le traitement d'entretien des patients transplantés rénaux, une augmentation de la protéinurie était généralement observée de 6 à 24 mois après le remplacement par Rapamune (voir rubrique 5.1). La survenue d'un premier épisode de syndrome néphrotique a également été rapportée chez 2 % des patients dans l'étude (voir rubrique 4.8). Sur la base des données d'une étude ouverte randomisée, le remplacement du tacrolimus (inhibiteur de la calcineurine) par Rapamune, dans le traitement d'entretien des patients transplantés rénaux, a été associé à un profil de sécurité défavorable sans bénéfice d'efficacité additionnelle et ne peut donc pas être recommandé (voir rubrique 5.1).

L'utilisation concomitante de Rapamune avec un inhibiteur de la calcineurine peut augmenter le risque de survenue de syndrome hémolytique et urémique/purpura thrombotique thrombocytopénique/microangiopathie thrombotique (SHU/PTT/MAT) induit par les inhibiteurs de la calcineurine.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
Dans les études cliniques, l'administration concomitante de Rapamune et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et/ou de fibrates a été bien tolérée. Pendant le traitement par Rapamune avec ou sans ciclosporine, un suivi par une recherche d'une élévation du taux des lipides devra être effectué chez les patients, et les patients ayant reçu un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et/ou un fibrate, doivent être suivis quant à l'apparition possible d'une rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables tels que décrits dans les Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs de ces médicaments.

Isoenzymes du cytochrome P450 et glycoprotéine-P
L'administration concomitante de sirolimus et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine-P (P-gp), pompe d'efflux de plusieurs médicaments (tels que le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, la télithromycine ou la clarithromycine) peut augmenter les concentrations sanguines de sirolimus et n'est pas recommandée.
L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp (tels que la rifampicine, la rifabutine) n'est pas recommandée.

Si l'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total et l'état clinique du patient pendant leur administration concomitante avec le sirolimus et après leur arrêt. Des ajustements posologiques deu sirolimus peuvent être nécessaires (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Angiœdème
L'administration concomitante de Rapamune et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) a provoqué des réactions de type œdème angioneurotique. Des concentrations élevées de sirolimus, par exemple suite à une interaction avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, (avec/sans IEC administrés de façon concomitante) pourraient également potentialiser la survenue d'un angiœdème (voir rubrique 4.5). Dans certains cas, l'angiœdème a régressé à l'arrêt ou après une réduction de la dose de Rapamune.

Une augmentation du taux de rejet aigu confirmé par biopsie (RACB) chez des patients transplantés rénaux a été observée lors de l'utilisation concomitante de sirolimus et d'IEC (voir rubrique 5.1). Les patients recevant en même temps du sirolimus et des IEC doivent être étroitement surveillés.

Vaccination
Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse vaccinale. Lors du traitement par les immunosuppresseurs, comprenant Rapamune, la vaccination peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants devra être évitée durant le traitement par Rapamune.

<u>Tumeur maligne</u>

Une augmentation de la sensibilité aux infections et le développement possible de lymphomes ou autres tumeurs malignes, en particulier cutanées, peuvent être dus à l'immunosuppression (voir rubrique 4.8). Comme pour tous les patients ayant un risque accru de cancer cutané, l'exposition au soleil et aux rayons

ultraviolets (UV) doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.

Infections

Un excès d'immunosuppression peut également accroître la sensibilité aux infections telles que les infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales, et à protozoaires), infections mortelles, ou les sepsis.

Parmi ces infections chez des patients transplantés rénaux sont rapportées des néphropathies à BK virus et des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LMP) liées au JC virus. Ces infections sont souvent secondaires à une dose totale importante d'immunosuppression et peuvent conduire à un état pathologique grave ou fatal que les médecins doivent considérer comme diagnostic différentiel possible chez des patients immunodéprimés présentant une détérioration de la fonction rénale ou une symptomatologie neurologique.

Des cas de pneumonie à *Pneumocystis carinii* ont été rapportés chez des patients transplantés rénaux ne bénéficiant pas de prophylaxie antibiotique. Une prophylaxie antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit donc être administrée pendant les 12 premiers mois suivant la transplantation.

La prophylaxie du cytomégalovirus (CMV) est recommandée pendant 3 mois après la transplantation rénale, particulièrement chez les patients présentant un risque élevé de pathologie à CMV.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il est recommandé que les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total soient étroitement surveillées. En cas d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé de diminuer de moitié la dose d'entretien en se basant sur la diminution de la clairance (voir rubriques 4.2 et 5.2). La demi-vie étant prolongée chez ces patients, le suivi des concentrations thérapeutiques après une dose de charge ou une modification de la posologie doit être effectué pendant une période prolongée jusqu'à ce que des concentrations stables soient atteintes (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Transplantés hépatiques et pulmonaires

La sécurité et l'efficacité de Rapamune comme immunosuppresseur n'ont pas été établies chez les patients transplantés hépatiques ou pulmonaires, et par conséquent une telle utilisation n'est pas recommandée.

Dans deux études cliniques chez des transplantés hépatiques *de novo*, l'utilisation du sirolimus plus ciclosporine ou tacrolimus a été associée à une augmentation des thromboses de l'artère hépatique, conduisant le plus souvent à la perte du greffon ou au décès.

Une étude clinique randomisée menée chez des patients transplantés hépatiques, comparant un groupe dont le traitement à base d'inhibiteurs de la calcineurine est remplacé par un traitement à base de sirolimus versus un groupe où le traitement à base d'inhibiteurs de calcineurine est poursuivi, pendant 6 à 144 mois après la transplantation hépatique, n'est pas parvenue à démontrer une supériorité sur le débit de filtration glomérulaire (ajusté par rapport aux valeurs initiales) à 12 mois (respectivement -4,45 ml/min et -3,07 ml/min). L'étude n'a pas non plus démontré la non-infériorité du groupe ayant été converti au sirolimus par rapport au groupe où les inhibiteurs de calcineurine ont été poursuivis vis-à-vis du taux de perte de greffe combinée, de l'absence de données de survie ou de décès. Le taux de décès dans le groupe ayant été converti au sirolimus était supérieur à celui du groupe où les inhibiteurs de calcineurine ont été poursuivis, bien que ces taux n'étaient pas significativement différents. Les taux de sorties prématurées de l'étude, de survenue d'événements indésirables de façon globale (en particulier d'infections), et de rejet aigu du greffon hépatique à 12 mois confirmé par biopsie ont été tous significativement supérieurs dans le groupe converti au sirolimus par rapport au groupe ayant poursuivi les inhibiteurs de calcineurine.

Des cas de déhiscence des anastomoses bronchiques, le plus souvent fatals, ont été rapportés chez des patients transplantés pulmonaires *de novo* recevant un traitement immunosuppressif incluant le sirolimus.

Effets systémiques

Des défauts ou retard de cicatrisation de plaies ont été rapportés chez des patients recevant Rapamune, y compris lymphocèle chez des patients transplantés rénaux et déhiscence de plaie. Les patients avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² peuvent présenter un risque accru de cicatrisation anormale de plaie selon des données issues de la littérature médicale.

Des cas de collection liquidienne, comprenant des oedèmes périphériques, des lymphoedèmes, des épanchements pleuraux et des épanchements péricardiques (comprenant des épanchements hémodynamiquement significatifs chez les enfants et les adultes) ont également été rapportés chez des patients recevant Rapamune.

L'utilisation de Rapamune a été associée à une élévation du cholestérol et des triglycérides sériques pouvant nécessiter un traitement. Chez les patients traités par Rapamune, un suivi de l'hyperlipidémie par des tests de laboratoire doit être réalisé et si une hyperlipidémie est détectée, des mesures telles que régime, exercice physique et administration d'hypolipémiants doivent être prises. Le rapport bénéfice/risque doit être considéré chez les patients présentant une hyperlipidémie établie avant toute initiation d'un traitement immunosuppresseur incluant Rapamune. De la même façon, le rapport bénéfice/risque d'un traitement continu par Rapamune doit être ré-évalué chez les patients présentant des hyperlipidémies réfractaires sévères.

Saccharose et lactose

Saccharose
Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption de glucose-galactose, ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Lactose
Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le sirolimus est largement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et dans le foie. Le sirolimus est aussi un substrat de la glycoprotéine-P (gp-P), pompe servant à l'excrétion de plusieurs médicaments, localisée dans l'intestin grêle. Par conséquent, l'absorption puis l'élimination du sirolimus peuvent être influencées par les substances qui agissent sur ces protéines. Les inhibiteurs du CYP3A4 (tels que kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télithromycine ou clarithromycine) réduisent le métabolisme du sirolimus et augmentent les concentrations sanguines du sirolimus. Les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine ou rifabutine) augmentent le métabolisme du sirolimus et réduisent les concentrations sanguines du sirolimus. La co-administration du sirolimus et d'inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Rifampicine (inducteur du CYP3A4)

L'administration de doses répétées de rifampicine diminue les concentrations de sirolimus dans le sang total suite à une prise unique de 10 mg d'une solution buvable de Rapamune. La rifampicine augmente la clairance du sirolimus approximativement d'un facteur 5,5 et diminue respectivement l'ASC et la C_{max} d'environ 82% et 71%. La co-administration de sirolimus et de rifampicine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4)

L'administration de doses répétées de kétoconazole modifie de façon significative le taux et le degré d'absorption ainsi que l'exposition au sirolimus de la solution buvable de Rapamune comme reflété par

les augmentations des C_{max}, t_{max} et ASC du sirolimus respectivement par un facteur 4,4, 1,4, et 10,9. La co-administration de sirolimus et de kétoconazole n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Voriconazole (inhibiteur du CYP3A4)

La co-administration d'une dose unique de 2 mg de sirolimus et de doses répétées de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures pendant 1 jour, puis 100 mg toutes les 12 heures pendant 8 jours) chez des sujets sains entraîne une augmentation moyenne des C_{max} et ASC du sirolimus respectivement par des facteurs de 7 et 11. La co-administration de sirolimus et de voriconazole n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Diltiazem (inhibiteur du CYP3A4)

L'administration orale simultanée de 10 mg de Rapamune solution buvable et de 120 mg de diltiazem modifie de manière significative la biodisponibilité du sirolimus. Les C_{max}, t_{max} et ASC du sirolimus ont été multipliés par respectivement 1,4, 1,3 et 1,6. Le sirolimus n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique du diltiazem ou de ses métabolites, le désacétyldiltiazem et le déméthyldiltiazem. Il conviendra, en cas d'administration de diltiazem, de surveiller les concentrations sanguines de sirolimus et éventuellement d'en ajuster la posologie.

Vérapamil (inhibiteur du CYP3A4)

L'administration de doses répétées de vérapamil et de sirolimus solution buvable modifie de façon significative le taux et le degré d'absorption des deux médicaments. Les C_{max}, t_{max} et ASC du sirolimus dans le sang total ont été multipliés par respectivement 2,3, 1,1, et 2,2. Les C_{max} et ASC du vérapamil dans le plasma ont été multipliées par 1,5, et le t_{max} a diminué de 24%. Les concentrations sanguines de sirolimus doivent être surveillées et des diminutions appropriées des posologies des deux médicaments doivent être considérées.

Erythromycine (inhibiteur du CYP3A4)

L'administration répétée d'érythromycine et de sirolimus solution buvable augmente de façon significative le taux et le degré d'absorption des deux médicaments. Les C_{max}, t_{max} et ASC du sirolimus dans le sang total ont été multipliés par respectivement 4,4, 1,4 et 4,2. Les C_{max}, t_{max} et ASC de l'érythromycine dans le plasma ont été multipliés par respectivement 1,6, 1,3 et 1,7. Les concentrations sanguines de sirolimus devront être surveillées et des diminutions appropriées des posologies des deux médicaments devront être considérées.

Ciclosporine (substrat du CYP3A4)

Le taux et le degré d'absorption du sirolimus ont été significativement augmentés par la ciclosporine A (CsA). L'administration de sirolimus de façon concomitante (5 mg), 2 heures (5 mg) et 4 heures (10 mg) après la ciclosporine (300 mg) augmente l'aire sous la courbe (ASC) du sirolimus approximativement de 183%, 141% et 80% respectivement. L'effet de la CsA se traduit également par une augmentation de la C_{max} et du t_{max} du sirolimus. Lorsque le sirolimus est administré 2 heures avant la CsA, la C_{max} et l'ASC du sirolimus ne sont pas modifiées. Une dose unique de sirolimus ne modifie pas la pharmacocinétique de la ciclosporine (microémulsion) chez les volontaires sains en cas d'administration simultanée ou à 4 heures d'intervalle. Il est recommandé d'administrer Rapamune 4 heures après la ciclosporine (microémulsion).

Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)

Des cas d'augmentation des concentrations de sirolimus dans le sang ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de cannabidiol. L'administration concomitante de cannabidiol et d'un autre inhibiteur de mTOR administré par voie orale dans le cadre d'une étude menée chez des volontaires sains a entraîné une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur de mTOR d'environ 2,5 fois pour la C_{max} et l'ASC, en raison de l'inhibition de l'efflux de P-gp intestinale par le cannabidiol. Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de cannabidiol et de Rapamune, en surveillant étroitement

les effets secondaires. Surveiller les concentrations sanguines de sirolimus et ajuster la dose si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Contraceptifs oraux

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre Rapamune solution buvable et 0,3 mg de norgestrel/0,03 mg d'éthinyl estradiol. Bien que les résultats d'une étude d'interaction à dose unique avec un contraceptif oral suggèrent l'absence d'interaction pharmacocinétique, on ne peut exclure la possibilité de modifications pharmacocinétiques pouvant affecter l'efficacité de la contraception orale lors d'un traitement prolongé par Rapamune.

Autres interactions possibles

Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent réduire le métabolisme du sirolimus et augmenter les concentrations sanguines de sirolimus. De tels inhibiteurs comprennent certains antifongiques (tels que clotrimazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole), certains antibiotiques (tels que troléandomycine, télithromycine, clarithromycine), certains inhibiteurs de protéases (tels que ritonavir, indinavir, bocéprévir, et télaprévir), nicardipine, bromocriptine, cimétidine, danazol et letermovir.

Les inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme du sirolimus et réduire les concentrations sanguines de sirolimus (par exemple Millepertuis (*Hypericum perforatum*) ; anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne).

Bien que le sirolimus inhibe *in vitro* les isoenzymes du cytochrome P_{450} hépatique humain CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5, cette substance active ne devrait pas inhiber l'activité de ces isoenzymes *in vivo* puisque les concentrations de sirolimus nécessaires pour entraîner une inhibition sont beaucoup plus élevées que celles observées chez les patients recevant des doses thérapeutiques de Rapamune. Les inhibiteurs de la gp-P peuvent diminuer l'élimination de sirolimus à partir des cellules intestinales et augmenter les concentrations de sirolimus.

Le jus de pamplemousse modifie le métabolisme impliquant le CYP3A4 et doit donc être évité.

Des interactions pharmacocinétiques peuvent être observées avec des stimulants de la motricité gastro-intestinale tels que le cisapride et le métoclopramide.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre le sirolimus et l'une des substances suivantes : aciclovir, atorvastatine, digoxine, glibenclamide, méthylprednisolone, nifédipine, prednisolone et triméthoprime/sulfaméthoxazole.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par Rapamune et pendant 12 semaines après l'arrêt de Rapamune (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de sirolimus chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Rapamune ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par Rapamune et pendant 12 semaines après l'arrêt de Rapamune.

Allaitement

Après l'administration de sirolimus radiomarqué, la radioactivité est excrétée dans le lait des rates allaitantes. On ne sait pas si le sirolimus est excrété dans le lait maternel. Le sirolimus pouvant entraîner des effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Rapamune.

Fertilité

Des altérations des paramètres spermatiques ont été observées chez certains patients traités par Rapamune. Ces effets ont été réversibles après arrêt de Rapamune dans la plupart des cas (voir rubrique 5.3).

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

Rapamune n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables observés dans la prévention du rejet de greffe d'organe lors d'une transplantation rénale

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez plus de 10% des patients) sont : thrombocytopénie, anémie, fièvre, hypertension, hypokaliémie, hypophosphatémie, infection du tracus urinaire, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, douleur abdominale, lymphocèle, œdème périphérique, arthralgie, acné, diarrhée, douleur, constipation, nausée, céphalées, élévation de la créatininémie, et élévation de la lacticodéshydrogénase sanguine (LDH).

L'incidence de tous les effets indésirables peut augmenter avec l'élévation de la concentration résiduelle de sirolimus.

La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés par ordre de fréquence (nombre de patient susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1 000, <1/100); rare (≥1/10 000, <1/1 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

La plupart des patients recevaient un traitement immunosuppresseur qui incluait Rapamune en association avec d'autres agents immunosuppresseurs.

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent (≥1/10)**	**Fréquent (≥1/100 à <1/10)**	**Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)**	**Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Infections et infestations	Pneumonie, Infection fongique, Infection virale, Infection bactérienne, Infection à Herpès simplex, Infection du tractus urinaire	Sepsis, Pyélonéphrite, Infection à Cytomégalovirus, Herpes zoster causé par le virus varicelle-zona	Colite à *Clostridium difficile,* Infection mycobactérienne (incluant tuberculose), Infection au virus d'Epstein-Barr		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Cancer cutané non mélanomateux *	Lymphome*, Mélanome malin*, Syndrome lymphoprolifératif post-transplanta-tion		Carcinome neuroendocrine cutané *
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocyto-pénie, Anémie, Leucopénie	Syndrome hémolytique et urémique, Neutropénie	Pancytopénie, Purpura thrombotique thrombocyto-pénique		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (incluant angioedème, réaction anaphylactique et réaction anaphylactoïde)			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, Hypophospha-témie, Hyperlipidémie (incluant hypercholestéro-lémie), Hyperglycémie, Hypertriglycéri-démie, Diabète				
Affections du système nerveux	Céphalées				Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections cardiaques	Tachycardie	Epanchement péricardique			

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent (≥1/10)**	**Fréquent (≥1/100 à <1/10)**	**Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)**	**Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Affections vasculaires	Lymphocèle, Hypertension	Thrombose veineuse (incluant thrombose veineuse profonde)	Lymphœdème		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Embolie pulmonaire, Pneumopathies Inflammatoires *, Epanchement pleural, Epistaxis	Hémorragie pulmonaire	Protéinose alvéolaire	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, Diarrhée, Constipation, Nausée	Pancréatite, Stomatite, Ascite			
Affections hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique (notamment augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase)		Insuffisance hépatique*		
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Eruption cutanée, Acné		Erythrodermie	Vascularite d'hypersensibilité	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Ostéonécrose			
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie		Syndrome néphrotique (voir rubrique 4.4), Glomérulo-sclérose segmentaire et focale*		
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles menstruels (incluant aménorrhée et ménorragie)	Kystes ovariens			

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent (≥1/10)**	**Fréquent (≥1/100 à <1/10)**	**Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)**	**Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Troubles généraux et anomalies au site d'administra-tion	Œdème, Œdème périphérique, Fièvre, Douleur, Cicatrisation altérée*				
Investigations	Elévation de la lacticodéshy-drogénase sanguine, Elévation de la créatininémie				

*Voir rubrique ci-dessous

Description des effets indésirables identifiés par un astérisque

L'immunosuppression augmente le risque de développement de lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier cutanées (voir rubrique 4.4).

Des cas de néphropathies à BK virus, ainsi que des cas de leucoencéphalopathies multifocales progressives (LMP) liées au JC virus ont été rapportés chez des patients traités par immunosuppresseurs, dont Rapamune.

Une hépatotoxicité a été rapportée. Le risque peut augmenter avec l'élévation de la concentration résiduelle de sirolimus. De rares cas de nécrose hépatique fatale ont été rapportés avec des concentrations résiduelles élevées de sirolimus.

Des cas de pathologies interstitielles pulmonaires (incluant des pneumopathies inflammatoires et rarement des bronchiolites oblitérantes (BOOP) et des fibroses pulmonaires), dont certaines fatales, sans étiologie infectieuse identifiée sont survenus chez des patients qui recevaient des traitements immunosuppresseurs comprenant Rapamune. Dans certains cas, la pathologie interstitielle pulmonaire a régressé à l'arrêt ou à la diminution des doses de Rapamune. Le risque peut augmenter avec l'élévation des concentrations résiduelles de sirolimus.

Une cicatrisation altérée à la suite d'une transplantation a été rapportée, incluant une déhiscence des fascias, une hernie incisionnelle, et une rupture anastomotique (par exemple plaie, vaisseaux, voie aérienne, uretère, voie biliaire).

Des altérations des paramètres spermatiques ont été observées chez certains patients traités par Rapamune. Ces effets ont été réversibles après arrêt de Rapamune dans la plupart des cas (voir rubrique 5.3).

Chez les patients ayant une reprise retardée de la fonction du greffon, le sirolimus peut retarder la reprise de la fonction rénale.

L'utilisation concomitante du sirolimus avec un inhibiteur de la calcineurine peut augmenter le risque de survenue de SHU/PTT/MAT induit par les inhibiteurs de la calcineurine.

Des cas de glomérulosclérose segmentaire et focale ont été rapportés.

Des cas de collection liquidienne, notamment des oedèmes périphériques, des lymphoedèmes, des épanchements pleuraux et des épanchements péricardiques (comprenant des épanchements hémodynamiquement significatifs chez les enfants et les adultes), ont également été rapportés chez des patients recevant Rapamune.

Dans une étude évaluant la sécurité et l'efficacité de la substitution des inhibiteurs de la calcineurine par sirolimus (concentrations cibles de 12-20 ng/ml) en traitement d'entretien des patients transplantés rénaux, le recrutement a été arrêté dans le sous-groupe de patients (n=90) ayant, à l'entrée dans l'étude, un débit de filtration glomérulaire inférieur à 40 ml/min (voir rubrique 5.1). L'incidence d'événements indésirables graves (dont pneumonie, rejet aigu, perte du greffon et décès) était plus élevée dans le bras traité par sirolimus (n=60, médiane du temps après la transplantation étant de 36 mois).

Des kystes ovariens et des troubles menstruels (comprenant aménorrhée et ménorragie) ont été rapportés. Les patientes présentant des kystes ovariens symptomatiques doivent être adressées à un spécialiste pour des examens plus approfondis. L'incidence des kystes ovariens peut être supérieure chez les femmes préménopausées comparée aux femmes postménopausées. Dans certains cas, les kystes ovariens et ces troubles menstruels se sont résolus après l'arrêt de Rapamune.

Population pédiatrique

Des études cliniques contrôlées avec une posologie de Rapamune comparable à celle indiquée actuellement chez l'adulte n'ont pas été menées chez les enfants ou adolescents (âgés de moins de 18 ans).

La sécurité a été évaluée lors d'une étude clinique contrôlée réalisée chez des patients âgés de moins de 18 ans transplantés rénaux à haut risque immunologique, défini par un antécédent d'un ou plusieurs épisodes de rejet aigu d'allogreffe et/ou par la présence d'une néphropathie chronique d'allogreffe prouvée par biopsie (voir rubrique 5.1). L'utilisation de Rapamune en association avec des inhibiteurs de la calcineurine et des corticoïdes est associée à un risque accru de dégradation de la fonction rénale, d'anomalies des lipides sériques (incluant mais ne se limitant pas à une élévation des triglycérides sériques et du cholestérol) et d'infections du tractus urinaire. Le protocole de traitement étudié (utilisation continue de Rapamune en association avec un inhibiteur de la calcineurine) n'est pas indiqué chez l'adulte et l'enfant (voir rubrique 4.1).

Lors d'une autre étude réalisée chez des patients âgés de 20 ans ou moins transplantés rénaux ayant pour but d'évaluer la sécurité d'un arrêt progressif des corticoïdes (à partir du 6ème mois suivant la transplantation) dans le cadre d'un protocole immunosuppresseur initié suite à la transplantation utilisant une immunosuppression à dose complète de Rapamune et d'inhibiteur de la calcineurine associé à une induction par basiliximab, 19 patients (6,9 %) sur les 274 patients inclus ont développé un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD). Sur les 89 patients diagnostiqués séronégatifs pour le virus d'Epstein-Barr (EBV) avant la transplantation, 13 (15,6 %) ont développé un PTLD. Tous les patients ayant développé un PTLD étaient âgés de moins de 18 ans.

L'expérience est insuffisante pour recommander l'utilisation de Rapamune chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

4.9 Surdosage

A ce jour, l'expérience concernant le surdosage est minime. Un patient a présenté un épisode de fibrillation auriculaire après l'ingestion de 150 mg de Rapamune. En général, les effets secondaires d'un surdosage sont concordants avec ceux listés dans la rubrique 4.8. Des soins généraux de réanimation doivent être instaurés dans tous les cas de surdosage. Etant donné la faible solubilité aqueuse et la forte liaison de Rapamune aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, on suppose que Rapamune ne sera pas significativement dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs,
code ATC : L04AA10.

Le sirolimus inhibe l'activation des cellules T induite par la plupart des stimuli en bloquant la transduction des signaux intracellulaires, tant dépendante qu'indépendante du calcium. Les études ont démontré que ses effets sont médiés par un mécanisme différent de celui de la ciclosporine, du tacrolimus et des autres agents immunosuppresseurs. Les données expérimentales suggèrent que le sirolimus se lie à la protéine cytosolique spécifique FKPB-12 et que le complexe FKPB 12-sirolimus inhibe l'activation de la cible de la rapamycine (Target Of Rapamycin) chez les mammifères (mTOR), qui est une kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire. L'inhibition de la mTOR entraîne le blocage de plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux. Le résultat net est une inhibition de l'activation lymphocytaire, à l'origine d'une immunosuppression.

Chez l'animal, le sirolimus a un effet direct sur l'activation des cellules T et B, inhibant les réactions à médiation immunitaire telles que le rejet d'allogreffe.

Etudes cliniques

Prévention du rejet de greffe d'organe

Des patients à risque immunologique faible à modéré ont été étudiés au cours d'une étude de phase 3 d'élimination de la ciclosporine-suivie d'un traitement d'entretien par Rapamune qui ont inclus des patients ayant reçu une allogreffe rénale provenant d'un donneur mort ou vivant. De plus, les receveurs d'une seconde greffe, avec survie de la première greffe d'au moins 6 mois après la transplantation, ont été inclus. La ciclosporine n'a pas été arrêtée chez les patients suivants : patients ayant présenté un rejet aigu de grade 3 selon la classification de Banff, patients nécessitant une dialyse, patients ayant une créatinine sérique supérieure à 400 µmol/l, ou chez ceux ayant une fonction rénale impropre à tolérer l'arrêt de la ciclosporine. Les patients à haut risque de rejet de greffe n'ont pas été étudiés en un nombre suffisant au cours des études d'élimination de la ciclosporine-suivie d'un traitement d'entretien par Rapamune et il n'est pas recommandé de leur prescrire ce protocole thérapeutique.

À 12, 24 et 36 mois, la survie du greffon et la survie du patient étaient similaires dans les deux groupes. À 48 mois, il y avait une différence statistiquement significative dans la survie du greffon en faveur de Rapamune après arrêt de la ciclosporine comparativement à l'association Rapamune + ciclosporine (en tenant compte ou non des perdus de vue). A 12 mois post-randomisation, le taux de premier rejet prouvé par biopsie était significativement plus élevé dans le groupe ayant arrêté la ciclosporine versus le groupe où la ciclosporine était maintenue (respectivement 9.8 % contre 4.2 %). Par la suite, la différence entre les deux groupes n'était pas significative.

Le taux moyen de filtration glomérulaire calculé (TFG) à 12, 24, 36, 48 et 60 mois était significativement plus élevé chez des patients recevant Rapamune après élimination de la ciclosporine versus ceux recevant Rapamune avec la ciclosporine. Selon l'analyse des données à 36 mois et au-delà, il a été montré une majoration de la différence concernant la survie du greffon et l'amélioration de la fonction rénale, ainsi qu'une diminution significative de la pression artérielle dans le groupe ayant arrêté la ciclosporine ; il a

été décidé d'arrêter le traitement des patients qui recevaient Rapamune avec la ciclosporine. À 60 mois, l'incidence des cancers non cutanés était significativement plus élevée dans la cohorte qui a continué la ciclosporine en comparaison à celle qui l'a arrêté (respectivement 8.4 % versus 3.8 %). Le délai médian d'apparition du premier cancer cutané a été significativement retardé.

La sécurité et l'efficacité du remplacement des inhibiteurs de la calcineurine par Rapamune en traitement d'entretien du greffon rénal (6-120 mois après la transplantation) ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, contrôlée, stratifiée par le TFG calculé par rapport à la valeur initiale (20-40 ml/min contre au-dessus de 40 ml/min). Les agents immunosuppresseurs concomitants incluaient le mycophénolate mofétil, l'azathioprine et les corticoïdes. L'inclusion dans le groupe des patients ayant un TFG calculé en-dessous de 40 ml/min a été arrêtée en raison d'un déséquilibre dans la survenue des événements indésirables (voir rubrique 4.8).

Dans le groupe de patients ayant un TFG calculé au-dessus de 40 ml/min, la fonction rénale n'a généralement pas été améliorée. Les taux de rejet aigu, de la perte du greffon et de décès étaient similaires à 1 et 2 ans. Les événements indésirables apparus sous traitement étaient plus fréquents pendant les 6 premiers mois suivant le remplacement par Rapamune. A 24 mois, les rapports protéinurie/créatinurie moyen et médian dans le groupe de patients ayant un TFG calculé au-dessus de 40 ml/min étaient significativement plus élevés dans le groupe traité par Rapamune comparativement à celui maintenu sous inhibiteurs de la calcineurine (voir rubrique 4.4). Un premier épisode de syndrome néphrotique a également été rapporté (voir rubrique 4.8).

À 2 ans, le taux de cancers cutanés non-mélanomateux était significativement plus bas dans le groupe traité par Rapamune versus celui maintenu sous inhibiteurs de la calcineurine (1.8 % et 6.9 %). Dans un sous-groupe de patients de l'étude avec un TFG au-dessus de 40 ml/min et une protéinurie normale, le TFG calculé était plus élevé à 1 et 2 ans chez des patients traités par Rapamune versus le sous-groupe des patients traités par des inhibiteurs de la calcineurine. Les taux de rejet aigu, de perte du greffon et de décès étaient similaires mais la protéinurie a été augmentée chez des patients de ce sous-groupe traités par Rapamune.

Dans une étude ouverte, randomisée, comparative, multicentrique au cours de laquelle des patients transplantés rénaux soit bénéficiaient d'une conversion du tacrolimus au sirolimus 3 ou 5 mois après la transplantation, soit restaient sous tacrolimus, il n'a pas été observé de différence significative de la fonction rénale à 2 ans. Il y avait plus d'effets indésirables (99,2 % vs. 91,1 %, p = 0.002*) et d'arrêts de traitement dus à des effets indésirables (26,7 % vs. 4,1 %, p < 0.001*) dans le groupe converti au sirolimus par rapport au groupe traité par tacrolimus. L'incidence des rejets aigus confirmés par biopsie (RACB) a été supérieure (p = 0,020*) pour les patients du groupe sirolimus (11, 8,4 %) par rapport à ceux du groupe tacrolimus (2, 1,6 %) sur les 2 ans. Pour la plupart, les rejets ont été de gravité légère (8 sur 9 [89 %], RACB à lymphocytes T, 2 sur 4 [50 %] RACB par anticorps) dans le groupe sirolimus. Les patients dont le rejet était par les anticorps et par les lymphocytes T sur la même biopsie ont été comptés une fois pour chaque catégorie. Plus de patients convertis au sirolimus ont développé une nouvelle apparition de diabète, définie comme l'utilisation pendant 30 jours ou plus de façon continue ou au moins 25 jours sans arrêt (sans intervalle) d'un quelconque traitement antidiabétique après la randomisation, une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl ou une glycémie non à jeun ≥ 200 mg/dl après la randomisation (18,3 % vs. 5,6 %, p = 0.025*). Une incidence plus faible de cancers épidermoïdes de la peau a été observée dans le groupe sirolimus (0 % vs. 4,9 %).
* Note: valeurs de p non contrôlées pour les tests multiples.

Dans deux études cliniques multi-centriques, les patients transplantés rénaux de novo traités par le sirolimus, le mycophénolate mofétil (MMF), les corticoïdes et un antagoniste du récepteur IL-2 avaient un taux de rejet aigu significativement plus élevé et un taux de mortalité numériquement plus élevé comparés aux patients traités par un inhibiteur de la calcineurine, le MMF, les corticoïdes et un antagoniste de récepteur IL-2 (voir rubrique 4.4).

La fonction rénale n'était pas meilleure chez les patients traités par sirolimus de novo sans inhibiteur de la calcineurine. Un schéma abrégé de dosage du daclizumab a été utilisé dans l'une des études.

Une étude randomisée comparative évaluant le ramipril versus placebo dans la prévention de la protéinurie chez des patients transplantés rénaux ayant remplacé les inhibiteurs de la calcineurine par le sirolimus, a permis d'observer une différence du nombre de patients présentant un RACB sur 52 semaines [13 (9,5 %) contre 5 (3,2 %), respectivement ; p=0,073]. Le taux de rejet des patients ayant débuté le ramipril à la dose de 10 mg était supérieur (15 %) à celui des patients ayant débuté le ramipril à la dose de 5 mg (5 %). La plupart des rejets sont survenus au cours des six mois qui ont suivi le remplacement du traitement et étaient légers ; aucune perte de greffon n'a été signalée pendant l'étude (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Rapamune a été évalué lors d'une étude clinique contrôlée réalisée sur 36 mois chez des patients âgés de moins de 18 ans transplantés rénaux à haut risque immunologique, défini par un antécédent d'un ou plusieurs épisodes de rejet aigu d'allogreffe et/ou par la présence d'une néphropathie chronique d'allogreffe prouvée par biopsie. Les sujets ont été traités par Rapamune (concentrations cibles de sirolimus de 5 à 15 ng/ml) en association avec un inhibiteur de la calcineurine et des corticoïdes, ou ont reçu une immunosuppression par inhibiteurs de la calcineurine, sans Rapamune. Le groupe Rapamune n'a pas démontré de résultats supérieurs à ceux du groupe contrôle en termes de première survenue de rejet aigu confirmé par biopsie, de perte du greffon ou de décès. Un décès est survenu dans chaque groupe. L'utilisation de Rapamune en association avec des inhibiteurs de la calcineurine et des corticoïdes était associée à un risque accru de dégradation de la fonction rénale, d'anomalies des lipides sériques (incluant mais ne se limitant pas à une élévation des triglycérides sériques et du cholestérol total) et d'infections du tractus urinaire (voir rubrique 4.8).

Une fréquence élevée inacceptable de PTLD a été mise en évidence lors d'une étude clinique en transplantation pédiatrique survenant suite à l'administration aux enfants et adolescents d'une dose complète de Rapamune associée à une dose complète d'inhibiteurs de la calcineurine, du basiliximab et des corticoïdes (voir rubrique 4.8).

Une analyse rétrospective portant sur la survenue de maladie veino-occlusive hépatique chez des patients ayant subi une greffe de cellules souches avec conditionnement par cyclophosphamide et irradiation corporelle totale, a mis en évidence une augmentation de l'incidence de la maladie veino-occlusive hépatique chez les patients traités par Rapamune, en particulier en cas d'association avec le méthotrexate.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La plupart des données de pharmacocinétique ont été obtenues à partir de la solution buvable de Rapamune et sont résumées en premier.

Les informations concernant la formule comprimé sont résumées spécifiquement dans la rubrique "comprimé oral".

Solution buvable

Après administration de la solution buvable de Rapamune, le sirolimus est rapidement absorbé, le pic de concentration étant atteint en 1 heure chez les sujets sains recevant des doses uniques et en 2 heures chez les patients avec une allogreffe rénale stable et recevant des doses répétées. La biodisponibilité systémique du sirolimus administré concomitamment à la ciclosporine (Sandimmun) est d'environ 14%. En cas d'administration répétée, la concentration sanguine moyenne du sirolimus augmente d'un facteur d'environ 3. La demi-vie d'élimination terminale chez les patients transplantés rénaux stables après des doses orales répétées était de 62 ± 16 heures. Cependant, la demi-vie utile est réduite et les concentrations moyennes à l'équilibre ont été atteintes après 5 à 7 jours. Le rapport sang/plasma (S/P) de 36 démontre que le sirolimus est largement réparti entre les éléments figurés du sang.

Le sirolimus est un substrat du cytochrome P450 IIIA4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine-P. Le sirolimus est principalement métabolisé par O-déméthylation et/ou hydroxylation. Sept métabolites principaux, incluant les dérivés hydroxylés, déméthylés et hydroxydéméthylés, sont identifiables dans le sang total.

Le sirolimus est le composé principalement retrouvé dans le sang humain total et il contribue pour plus de 90% à l'activité immunosuppressive. Après l'administration d'une dose unique de sirolimus marqué au [^{14}C] chez des volontaires sains, la majorité (91,1%) de la radioactivité a été éliminée dans les fèces et seule une faible quantité (2,2%) dans les urines.

Les études cliniques de Rapamune n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Les concentrations résiduelles de sirolimus observées chez 35 transplantés rénaux âgés de plus de 65 ans ont montré des valeurs similaires à celles observées dans la population adulte (n=822) âgée de 18 à 65 ans.

Chez des enfants dialysés (réduction de 30% à 50% du taux de filtration glomérulaire) âgés de 5 à 11 ans et de 12 à 18 ans, la CL/F moyenne rapportée au poids était plus élevée chez les enfants les plus jeunes (580 ml/h/kg) que chez les enfants plus âgés (450 ml/h/kg), comparé à l'adulte (287 ml/h/kg). Il a été observé une grande variabilité interindividuelle au sein des groupes d'âge.

Les concentrations de sirolimus ont été mesurées lors d'études contrôlées sur les concentrations réalisées chez des enfants transplantés rénaux qui recevaient déjà de la ciclosporine et des corticoïdes. L'objectif pour les concentrations minimales était de 10-20 ng/ml. À l'état d'équilibre, 8 enfants âgés de 6 à 11 ans ont reçu des doses quotidiennes moyennes ± SD (Déviation Standard) de 1,75 ± 0,71 mg/jour (0,064 ± 0,018 mg/kg, 1,65 ± 0,43 mg/m^2) et 14 adolescents âgés de 12 à 18 ans ont reçu des doses quotidiennes moyennes ± SD (Déviation Standard) de 2,79 ± 1,25 mg/jour (0,053 ± 0,0150 mg/kg, 1,86 ± 0,61 mg/m^2). Les plus jeunes enfants avaient une CL/F rapportée au poids plus élevée (214 ml/h/kg) que les adolescents (136 ml/h/kg). Ces données indiquent que les plus jeunes enfants auraient besoin d'une dose rapportée au poids plus élevée que les adolescents et les adultes pour obtenir des concentrations cibles similaires. Cependant, le développement de recommandations de dosage spécifiques pour les enfants nécessite plus de données pour être formellement confirmées.

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B de la classification de Child-Pugh), les valeurs moyennes de l'ASC et du $t_{½}$ du sirolimus ont augmenté, respectivement, de 61% et de 43% et la CL/F a diminué de 33% par rapport aux sujets sains normaux. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh), les valeurs moyennes de l'ASC et du $t_{1/2}$ du sirolimus ont augmenté respectivement de 210 % et 170 % et la CL/F a diminué de 67 % par rapport à des sujets sains. Les demi-vies longues observées chez les patients insuffisants hépatiques retardent l'atteinte de l'état d'équilibre.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les données pharmacocinétiques du sirolimus observées dans des populations allant d'une fonction rénale normale à une fonction rénale inexistante (patients dialysés) sont similaires.

Comprimé oral

Chez les sujets sains, la biodisponibilité moyenne du sirolimus après une prise unique de la formulation comprimé est d'environ 27% supérieure à celle de la solution buvable. La C_{max} moyenne est diminuée de 35% et le t_{max} moyen augmenté de 82%. La différence de biodisponibilité était moins marquée lors d'administration à l'équilibre à des receveurs de transplantation rénale et une équivalence thérapeutique a été démontrée lors d'une étude randomisée de 477 patients. Lorsque les patients passent de la formulation solution buvable à la formulation comprimé, il est recommandé de donner la même dose et de vérifier la concentration résiduelle en sirolimus 1 à 2 semaines plus tard afin de s'assurer qu'elle reste dans la fourchette recommandée. De même, lorsque les patients changent de dosage de comprimés, le contrôle des concentrations résiduelles est recommandé.

Chez 24 volontaires sains recevant Rapamune comprimés lors d'un repas riche en graisse, la C_{max}, le t_{max}, et l'ASC ont montré une augmentation de respectivement 65%, 32% et 23%.
Afin de diminuer la variabilité, Rapamune comprimés doit être pris soit toujours avec, soit toujours sans nourriture. Le jus de pamplemousse modifie le métabolisme impliquant le CYP3A4 et doit par conséquent être évité.

La concentration de sirolimus après administration de Rapamune comprimés (5 mg) en prise unique chez des sujets sains, est proportionnelle à la dose administrée de 5 à 40 mg.

Les études cliniques avec Rapamune n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. L'administration de Rapamune comprimés à 12 patients transplantés rénaux âgés de plus de 65 ans a donné les mêmes résultats que ceux obtenus pour les patients adultes âgés de 18 à 65 ans (n=167).

Traitement d'initiation (pendant les 2 à 3 mois après la transplantation) : Chez la plupart des patients recevant Rapamune comprimés avec une dose de charge de 6 mg suivie d'une dose d'entretien initiale de 2 mg, les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total atteignent rapidement les concentrations à l'équilibre comprises dans la fourchette recommandée (entre 4 et 12 ng/ml – dosage chromatographique).Les paramètres pharmacocinétiques du sirolimus basés sur des données récoltées un et 3 mois après la transplantation et obtenus chez 13 patients transplantés rénaux traités par ciclosporine microémulsion (4 heures avant Rapamune comprimés) et corticoïdes, après administration de doses journalières de 2 mg de Rapamune comprimés sont : $C_{min,ss}$: 7,39 ± 2,18 ng/ml ; $C_{max,ss}$: 15,0 ± 4,9 ng/ml, $t_{max\ ss}$: 3,46 ± 2,40 heures, $ASC_{\tau,ss}$: 230 ± 67 ng.h/ml, CL/F/W : 139 ± 63 ml/h/kg (paramètres calculés d'après les résultats des dosages réalisés par HPLC-spectrométrie de masse/spectrométrie de masse). Les résultats correspondants pour la solution buvable lors de la même étude clinique étaient: $C_{min,ss}$: 5,40 ± 2,50 ng/ml, $C_{max,ss}$: 14,4 ± 5,3 ng/ml, $t_{max\ ss}$: 2,12 ± 0,84 heures, $ASC_{\tau,ss}$: 194 ± 78 ng.h/ml, CL/F/W : 173 ± 50 ml/h/kg. Les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total mesurées par HPLC-spectrométrie de masse/spectrométrie de masse sont significativement corrélées à $ASC_{\tau,ss}$ (r^2 = 0,85).

Suite à la surveillance de tous les patients durant la période de traitement concomitant avec la ciclosporine, les concentrations résiduelles moyennes ($10^{ème}$, $90^{ème}$percentiles) (valeurs obtenues par dosage chromatographique) et des doses journalières sont respectivement de 8,6 ± 3,0 ng/ml (5,0 à 13 ng/ml) et 2,1 ± 0,7 mg (1,5 à 2,7 mg) (voir rubrique 4.2).

Traitement d'entretien : du troisième au douzième mois suivant l'arrêt de la ciclosporine, les concentrations résiduelles moyennes ($10^{ème}$, $90^{ème}$percentiles) (valeurs obtenues par dosage chromatographique) et les doses journalières sont respectivement 19 ± 4,1 ng/ml (14 à 24 ng/ml) et 8,2 ± 4,2 mg (3,6 à 13,6 mg) (voir rubrique 4.2).
Par conséquent, la dose de sirolimus était approximativement multipliée par 4 pour tenir compte à la fois de l'absence d'interaction pharmacocinétique avec la ciclosporine (augmentation d'un facteur 2) et de l'augmentation des besoins en immunosuppresseurs en l'absence de ciclosporine (augmentation d'un facteur 2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants, observés chez l'animal à des expositions semblables à celles de l'homme mais non rapportés au cours des essais cliniques, pourraient avoir une signification clinique : vacuolisation des cellules des îlots pancréatiques, dégénérescence tubulaire testiculaire, ulcération gastro-intestinale, fractures osseuses et callosités, hématopoièse hépatique et phospholipidose pulmonaire.

Le sirolimus ne s'est pas révélé mutagène lors du test bactérien de mutation inverse *in vitro*, du test d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois, du test de mutation antérograde sur cellules de lymphome de souris ou du test *in vivo* du micronucleus chez la souris.

Des études de carcinogénèse chez la souris et le rat ont montré une augmentation de l'incidence des lymphomes (souris mâle et femelle), des adénomes et carcinomes hépatocellulaires (souris mâle) et des leucémies granulocytaires (souris femelle). Il est connu que des tumeurs malignes (lymphomes) secondaires à l'utilisation chronique d'agents immunosuppresseurs peuvent survenir et ont été rarement rapportées chez des patients. Chez la souris, les lésions cutanées chroniques ulcératives ont augmenté. Ces modifications peuvent être en rapport avec l'immunosuppression chronique. Chez le rat, les adénomes testiculaires à cellules interstitielles traduisaient souvent une réponse spécifique d'espèce à un niveau d'hormone lutéinisante et sont considérés habituellement comme ayant une pertinence clinique

limitée.

Au cours des études de toxicité sur la reproduction, une diminution de la fertilité des rats mâles a été observée. Le nombre de spermatozoïdes a diminué, de façon partiellement réversible, chez le rat dans une étude de 13 semaines. Des diminutions du poids des testicules et/ou des lésions histologiques (par exemple atrophie tubulaire et cellules tubulaires géantes) ont été observées chez le rat et lors d'une étude chez le singe. Chez le rat, le sirolimus est responsable d'une embryo/foetotoxicité qui s'est manifestée par une mortalité et une réduction du poids fœtal (avec des retards associés de l'ossification du squelette) (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté
Macrogol
Stéarate de magnésium
Talc

Enrobage du comprimé:

Rapamune 1 mg comprimés enrobés
Macrogol
Mono-oléate de glycérol
Laque pharmaceutique (gomme)
Sulfate de calcium
Cellulose microcristalline
Saccharose
Dioxyde de titane
Poloxamère 188
α-tocophérol
Povidone
Cire de carnauba
Encre d'impression (gomme-laque, oxyde de fer rouge, propylène glycol [E1520], solution concentrée d'ammoniaque, siméticone)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Rapamune 1 mg comprimés enrobés
3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25ºC.

Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en polychlorure de vinyle (PVC) clair/polyéthylène (PE)/polychlorotrifluoroéthylène (Aclar)/Aluminium. Boîte de 30 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE

Rapamune 1 mg : **8013131H**

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

Date de première autorisation : 23 Décembre 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

22 juillet 2022.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITION DE DELIVRANCE

Tableau A.