

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapamune 1 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 1 mg de sirolimus.

Chaque flacon de 60 ml contient 60 mg de sirolimus.

Excipients à effet notoire :

Chaque ml contient jusqu'à 25 mg d'éthanol, environ 350 mg de propylène glycol (E1520) et 20 mg d'huile de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution jaune à jaune pâle.

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).

Rapamune est indiqué en traitement de la lymphangioléiomatomateose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire (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).

Traitemen t 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 l'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 d'une dose de charge, la dose de charge doit être administrée sur 2 jours. Les concentrations résiduelles de sirolimus doivent être surveillées au moins 3 à 4 jours après une 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.

Patients présentant une lymphangioléiomatomate sporadique (S-LAM)

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

Pour les patients présentant une S-LAM, la dose initiale de Rapamune préconisée est de 2 mg/jour. Les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total doivent être mesurées dans les 10 à 20 jours, avec ajustement de la posologie afin de maintenir les concentrations entre 5 et 15 ng/ml.

Chez la plupart des patients, la posologie peut être ajustée selon la formule suivante: nouvelle posologie de Rapamune = posologie actuelle x (concentration cible/concentration actuelle).

Des ajustements fréquents de la posologie de Rapamune en fonction des concentrations de sirolimus mesurée hors de l'état d'équilibre peuvent entraîner un surdosage ou un sous-dosage, du fait de la longue demi-vie du sirolimus. Une fois la dose d'entretien de Rapamune ajustée, elle doit être administrée pendant au moins 7 à 14 jours avant d'envisager une nouvelle modification selon la surveillance de la concentration. Lorsque la dose est stabilisée, le traitement doit être surveillé au moins tous les 3 mois.

Aucune donnée provenant d'études contrôlées pour le traitement de la S-LAM sur une durée de plus d'un an n'est disponible actuellement. Par conséquent, en cas d'utilisation à long terme le bénéfice du traitement doit être régulièrement réévalué.

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 receveursnoirs.

Personnes âgées

Les études cliniques avec Rapamune solution buvable 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 (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 patients 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.

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).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Rapamune solution buvable contient de l'huile de soja. Les patients allergiques à l'arachide ou au soja ne doivent pas prendre ce médicament.

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 angioédèmes, 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 mofétيل, 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 mofétيل 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 kéroconazole, le voriconazole, l'itraconazole, la téliithromycine 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 rifampicicine, 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 du 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.

Tumeur maligne

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 cytomégavirus (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 prématuées 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 mortelles, ont été rapportés chez des patients transplantés pulmonaires *de novo* recevant un traitement immunsuppressif 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 lymphoédèmes, 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 immunsuppresseur 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.

Ethanol

Rapamune solution buvable contient jusqu'à 3,17 % de vol d'éthanol (alcool). Une dose de charge de 6 mg contient jusqu'à 150 mg d'alcool, ce qui équivaut à 3,80 ml de bière ou 1,58 ml de vin. Cette dose pourrait potentiellement être nocive pour les sujets alcooliques et doit être pris en compte chez les femmes enceintes ou qui allaitent, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Les doses d'entretien de 4 mg ou moins contiennent des petites quantités d'éthanol (100 mg ou moins), probablement trop faibles pour être nocives.

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 (par exemple kéroconazole, voriconazole, itraconazole, téthromycine ou clarithromycine) réduisent le métabolisme du sirolimus et augmentent les concentrations sanguines du sirolimus. Les inducteurs du CYP3A4 (par exemple 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).

Kéroconazole (inhibiteur du CYP3A4)

L'administration de doses répétées de kéroconazole 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 de 4,4 , 1,4 , et 10,9. La co-administration de sirolimus et de kéroconazole 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 doivent être surveillées et des diminutions appropriées des posologies des deux médicaments doivent 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), à 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'éthinyestradiol. 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, téthromycine, clarithromycine), certains inhibiteurs de protéases (tels que ritonavir,

indinavir, bocéprévir, 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 P₄₅₀ 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 tractus 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 ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); 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 immunsupresseur qui incluait Rapamune en association avec d'autres agents immunsupresseurs.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000$ 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 <i>Clostridium difficile</i> , 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-transplantation		Carcinome neuroendocrine cutané *
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie, Anémie, Leucopénie	Syndrome hémolytique et urémique, Neutropénie	Pancytopénie, Purpura thrombotique thrombocytopénique		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (incluant angioédème, réaction anaphylactique et réaction anaphylactoïde)			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, Hypophosphatémie, Hyperlipidémie (incluant hypercholestérolémie), Hyperglycémie, Hypertriglycéridémie, Diabète				
Affections du système nerveux	Céphalées				Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections cardiaques	Tachycardie	Epanchement péricardique			
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 lalanine aminotransférase et de laspartate 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-scléroses segmentaire et focale*		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles menstruels (incluant aménorrhée et ménorragie)	Kystes ovariens			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème, œdème périphérique, Fièvre, Douleur, Cicatrisation altérée*				
Investigations	Elévation de la lacticodéhydrogénase 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 oblitrantes (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 6^{ème} 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).

Effets indésirables observés chez les patients présentant une S-LAM

La sécurité a été évaluée lors d'une étude contrôlée portant sur 89 patients présentant une LAM, dont 81 patients présentaient une S-LAM et dont 46 ont été traités par Rapamune (voir rubrique 5.1). Les

effets indésirables observés chez les patients présentant une S-LAM ont été concordants avec le profil de tolérance connu du produit dans le cadre de l'indication de prévention du rejet d'organe lors d'une transplantation rénale à l'exception de la perte de poids qui a été rapportée au cours de cette étude avec une incidence plus élevée chez les patients traités par Rapamune comparativement à ceux traités par placebo (fréquent 9,5 % vs. fréquent 2,6 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

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, code ATC : L04AH01

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.

La LAM consiste en un envahissement du tissu pulmonaire par des cellules semblables à celles des muscles lisses hébergeant des mutations inactivatrices du gène du complexe de la sclérose tubéreuse (CST) (cellules LAM). La perte de la fonction du gène CST active la voie de signalisation mTOR, ce qui entraîne la prolifération cellulaire et la libération de facteurs de croissance lymphangiomégniques. Le sirolimus inhibe la voie mTOR activée et donc la prolifération des cellules LAM.

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 la 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).

Patients présentant une lymphangioléiomatomate sporadique (S-LAM)

La sécurité et l'efficacité de Rapamune dans le traitement de la S-LAM ont été évaluées dans un essai contrôlé, multicentrique, en double aveugle et randomisé. Cette étude a comparé Rapamune (dose ajustée à 5-15 ng/ml) à un placebo pendant une période de traitement de 12 mois, suivie d'une période d'observation de 12 mois chez les patients présentant une CST-LAM ou S-LAM. Quatre-vingt-neuf (89) patients ont été inclus dans 13 centres d'étude aux États-Unis, au Canada et au Japon dont 81 patients présentaient une S-LAM ; chez ces patients présentant une S-LAM, 39 ont été randomisés pour recevoir le placebo et 42 pour recevoir Rapamune. Le critère d'inclusion principal était le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) post-bronchodilatateur ≤ 70 % de la valeur prédictive au cours de la visite d'inclusion. Chez les patients présentant une S-LAM, les patients inclus présentaient une atteinte pulmonaire modérément avancée, avec un VEMS initial de $49,2 \pm 13,6$ % (moyenne \pm SD [Déviation Standard]) de la valeur prédictive. Le critère d'évaluation principal était la différence du taux de variation (pente) du VEMS entre les groupes. Pendant la période de traitement chez les patients présentant une S-LAM, la pente moyenne \pm SE VEMS a été de -12 ± 2 ml par mois dans le groupe placebo et de $0,3 \pm 2$ ml par mois dans le groupe Rapamune (p < 0,001). La différence absolue de variation moyenne du VEMS entre les groupes au cours de la période de traitement a été de 152 ml, soit environ 11 % du VEMS moyen à l'inclusion.

Par rapport au groupe placebo, le groupe sirolimus a présenté, sur la période allant de l'inclusion à 12 mois, une amélioration de la capacité vitale forcée (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml par mois, respectivement, p < 0,001), du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire sérique D (VEGF-D ; $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml par mois, respectivement, p < 0,001), de la qualité de vie (score échelle visuelle analogique – qualité de vie [EVA-QdV] : $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ par mois, respectivement, p = 0,022) et de la performance fonctionnelle ($-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ par mois, respectivement, p = 0,044) chez les patients présentant une S-LAM. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes dans cet intervalle en termes de capacité fonctionnelle résiduelles, de modification de la distance de marche de 6 minutes, de capacité de diffusion pulmonaire pour le monoxyde de carbone, ou de score de bien-être général chez les patients présentant une S-LAM.

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

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, démethylés et hydroxydémethylés, 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 immunsuppressive. 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 \pm SD (Déviation Standard) de $1,75 \pm 0,71$ mg/jour ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) et 14 adolescents âgés de 12 à 18 ans ont reçu des doses quotidiennes moyennes \pm SD (Déviation Standard) de $2,79 \pm 1,25$ mg/jour ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). 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_{1/2} 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.

Lymphangioléiomatomate (LAM)

Dans un essai clinique mené chez des patients présentant une LAM, la concentration résiduelle médiane de sirolimus dans le sang total après 3 semaines de prise de comprimés de sirolimus à la dose de 2 mg/jour a été de 6,8 ng/ml (intervalle interquartile de 4,6 à 9,0 ng/ml ; n = 37). Avec un contrôle de la concentration (concentrations cibles de 5 à 15 ng/ml), la concentration médiane de sirolimus à la fin des 12 mois de traitement a été de 6,8 ng/ml (intervalle interquartile de 5,9 à 8,9 ng/ml ; n = 37).

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, hématopoïèse 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 ulcérvitatives ont augmenté. Ces modifications peuvent être en rapport avec l'immunosuppression chronique. Chez le rat, les adénomes testiculaires à cellules interstitielles traduisent 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

Polysorbate 80 (E433)

Phosal 50 PG (phosphatidylcholine, propylèneglycol [E1520], mono et diglycérides, éthanol, acides gras de soja et palmitate d'ascorbyl).

6.2 Incompatibilités

Rapamune ne doit pas être dilué dans du jus de pamplemousse ou dans tout liquide autre que l'eau ou le jus d'orange (voir rubrique 6.6).

Rapamune solution buvable contient du polysorbate-80 qui est connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP) à partir du polychlorure de vinyl (PVC). Il est important de suivre les instructions pour prendre Rapamune solution buvable immédiatement quand un récipient plastique est utilisé pour la dilution et/ou l'administration (voir rubrique 6.6).

6.3 Durée de conservation

2 ans.

30 jours après l'ouverture du flacon.

24 heures dans la seringue doseuse (à température ambiante, ne dépassant pas 25°C).

Après dilution (voir rubrique 6.6), la préparation doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

Si nécessaire, le patient peut conserver les flacons à température ambiante sans dépasser 25°C pendant une courte durée (24 heures).

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient : un flacon (verre ambré) contenant 60 ml de Rapamune solution, un adaptateur de seringues, 30 seringues doseuses (polypropylène ambré) et un étui de transport.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :

La seringue doseuse doit être utilisée pour prélever du flacon la dose prescrite de Rapamune. Vider la quantité correcte de Rapamune de la seringue dans un récipient en verre ou en plastique uniquement, contenant au moins 60 ml d'eau ou de jus d'orange. Aucun autre liquide, en particulier le jus de pamplemousse, ne doit être utilisé pour la dilution. Agiter vigoureusement et boire immédiatement. Remplir de nouveau le récipient avec un volume supplémentaire (au moins 120 ml) d'eau ou de jus d'orange, agiter vigoureusement et boire immédiatement.

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

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

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

EU/1/01/171/001

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

Date de première autorisation : 13 mars 2001
Date du dernier renouvellement : 13 mars 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapamune 0,5 mg comprimés enrobés
Rapamune 1 mg comprimés enrobés
Rapamune 2 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rapamune 0,5 mg comprimés enrobés

Chaque comprimé enrobé contient 0,5 mg de sirolimus.

Rapamune 1 mg comprimés enrobés

Chaque comprimé enrobé contient 1 mg de sirolimus.

Rapamune 2 mg comprimés enrobés

Chaque comprimé enrobé contient 2 mg de sirolimus.

Excipients à effet notoire

Rapamune 0,5 mg comprimés enrobés

Chaque comprimé contient 86,4 mg de lactose monohydraté et 215,7 mg de saccharose.

Rapamune 1 mg comprimés enrobés

Chaque comprimé contient 86,4 mg de lactose monohydraté et 215,8 mg de saccharose.

Rapamune 2 mg comprimés enrobés

Chaque comprimé contient 86,4 mg de lactose monohydraté et 214,4 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé (comprimé).

Rapamune 0,5 mg comprimés enrobés

Comprimé enrobé de couleur beige marron, de forme triangulaire, marqué « RAPAMUNE 0,5 mg » sur une face.

Rapamune 1 mg comprimés enrobés

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

Rapamune 2 mg comprimés enrobés

Comprimé enrobé de couleur jaune à beige, de forme triangulaire, marqué « RAPAMUNE 2 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).

Rapamune est indiqué en traitement de la lymphangioléiomatomate sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire (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.

Traitemen t 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).

Traitemen t 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.

Patients présentant une lymphangioléiomatomate sporadique (S-LAM)

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

Pour les patients présentant une S-LAM, la dose initiale de Rapamune préconisée est de 2 mg/jour. Les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total doivent être mesurées dans les 10 à 20 jours, avec ajustement de la posologie afin de maintenir les concentrations entre 5 et 15 ng/ml.

Chez la plupart des patients, la posologie peut être ajustée selon la formule suivante : nouvelle posologie de Rapamune= posologie actuelle x (concentration cible/concentration actuelle).

Des ajustements fréquents de la posologie de Rapamune en fonction des concentrations de sirolimus mesurée hors de l'état d'équilibre peuvent entraîner un surdosage ou un sous-dosage, du fait de la longue demi-vie du sirolimus. Une fois la dose d'entretien de Rapamune ajustée, elle doit être administrée pendant au moins 7 à 14 jours avant d'envisager une nouvelle modification selon la surveillance de la concentration. Lorsque la dose est stabilisée, le traitement doit être surveillé au moins tous les 3 mois.

Aucune donnée provenant d'études contrôlées dans le traitement de la S-LAM sur une durée de plus d'un an n'est disponible actuellement. Par conséquent, en cas d'utilisation à long terme le bénéfice du traitement doit être régulièrement réévalué.

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 inclus 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 patients 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).

Plusieurs comprimés de 0,5 mg ne doivent pas être utilisés en remplacement d'un comprimé de 1 mg ou d'autres dosages (voir rubrique 5.2).

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 angioédèmes, des dermatites exfoliatrices et des vascularites d'origine allergique ont été associées à l'administration de sirolimus (voir rubrique 4.8).

Traitements concomitants

Agents immunsupresseurs (patients transplantés rénaux uniquement)

Lors d'études cliniques, le sirolimus a été administré en association avec les produits suivants : tacrolimus, ciclosporine, azathioprine, mycophénolate mofétيل, corticoïdes et anticorps cytotoxiques. L'association de sirolimus avec d'autres agents immunsupresseurs n'a pas été étudiée de manière approfondie.

La fonction rénale doit être surveillée pendant l'administration concomitante de Rapamune et de cyclosporine. Un ajustement du protocole immunsupresseur 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 cyclosporine et placebo ou azathioprine, les patients traités par cyclosporine 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 cyclosporine 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 cyclosporine. La co-administration prolongée de cyclosporine 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 mofétيل 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 rhabdomolyse 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 glycoprotéine-P (P-gp), la pompe d'efflux de plusieurs médicaments (tels que le kéroconazole, le voriconazole, l'itraconazole, la téliithromycine 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 de 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.

Tumeur maligne

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 cytomégavirus (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 immunosupresseur 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 cyclosporine 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 immunsuppressif 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/m^2 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 immunsupresseur 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 kéroconazole, 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 la 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'éthinyestradiol. 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, téthromycine, 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 P₄₅₀ 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 excrétré 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 tracé 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 ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); 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 ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000$ 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 <i>Clostridium difficile</i> , 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-transplantation		Carcinome neuroendocrine cutané *
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie, Anémie, Leucopénie	Syndrome hémolytique et urémique, Neutropénie	Pancytopénie, Purpura thrombotique thrombocytopénique		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (incluant angioédème, réaction anaphylactique et réaction anaphylactoïde)			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, Hypophosphatémie, Hyperlipidémie (incluant hypercholestérolémie), Hyperglycémie, Hypertriglycéridémie, Diabète				
Affections du système nerveux	Céphalées				Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections cardiaques	Tachycardie	Epanchement péricardique			

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000$ 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 lalanine aminotransférase et de laspartate 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 ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème, œdème périphérique, Fièvre, Douleur, Cicatrisation altérée*				
Investigations	Elévation de la lacticodéshydrogénase 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 oblitrantes (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 6^{ème} 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).

Effets indésirables observés chez les patients présentant une S-LAM

La sécurité a été évaluée lors d'une étude contrôlée portant sur 89 patients présentant une LAM, dont 81 patients présentaient une S-LAM et dont 46 ont été traités par Rapamune (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables observés chez les patients présentant une S-LAM ont été concordants avec le profil de tolérance connu du produit dans le cadre de l'indication de prévention du rejet d'organe lors d'une transplantation rénale à l'exception de la perte de poids qui a été rapportée au cours de cette étude avec une incidence plus élevée chez les patients traités par Rapamune comparativement à ceux traités par placebo (fréquent 9,5 % vs. fréquent 2,6 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

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 erythrocytes et aux protéines plasmatiques, on suppose que Rapamune ne sera pas significativement dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, code ATC : L04AH01.

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.

La LAM consiste en un envahissement du tissu pulmonaire par des cellules semblables à celles des muscles lisses hébergeant des mutations inactivatrices du gène du complexe de la sclérose tubéreuse (CST) (cellules LAM). La perte de la fonction du gène CST active la voie de signalisation mTOR, ce qui entraîne la prolifération cellulaire et la libération de facteurs de croissance lymphangiomégniques. Le sirolimus inhibe la voie mTOR activée et donc la prolifération des cellules LAM.

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).

Patients présentant une lymphangioléiomatomate sporadique (S-LAM)

La sécurité et l'efficacité de Rapamune dans le traitement de la S-LAM ont été évaluées dans un essai contrôlé, multicentrique, en double aveugle et randomisé. Cette étude a comparé Rapamune (dose ajustée à 5-15 ng/ml) à un placebo pendant une période de traitement de 12 mois, suivie d'une période d'observation de 12 mois chez les patients présentant une CST-LAM ou S-LAM. Quatre-vingt-neuf (89) patients ont été inclus dans 13 centres d'étude aux États-Unis, au Canada et au Japon dont 81 patients présentaient une S-LAM ; chez ces patients présentant une S-LAM, 39 ont été randomisés pour recevoir le placebo et 42 pour recevoir Rapamune. Le critère d'inclusion principal était le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) post-bronchodilatateur ≤ 70 % de la valeur prédictive au cours de la visite d'inclusion. Chez les patients présentant une S-LAM, les patients inclus présentaient une atteinte pulmonaire modérément avancée, avec un VEMS initial de $49,2 \pm 13,6$ % (moyenne \pm SD [Déviation Standard]) de la valeur prédictive. Le critère d'évaluation principal était la différence du taux de variation (pente) du VEMS entre les groupes. Pendant la période de traitement chez les patients présentant une S-LAM, la pente moyenne \pm SE VEMS a été de -12 ± 2 ml par mois dans le groupe placebo et de $0,3 \pm 2$ ml par mois dans le groupe Rapamune (p < 0,001). La différence absolue de variation moyenne du VEMS entre les groupes au cours de la période de traitement a été de 152 ml, soit environ 11 % du VEMS moyen à l'inclusion.

Par rapport au groupe placebo, le groupe sirolimus a présenté, sur la période allant de l'inclusion à 12 mois, une amélioration de la capacité vitale forcée (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml par mois, respectivement, p < 0,001), du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire sérique D (VEGF-D ; $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml par mois, respectivement, p < 0,001), et de la qualité de vie (score échelle visuelle analogique – qualité de vie [EVA-QdV] : $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ par mois, respectivement, p = 0,022) et de la performance fonctionnelle ($-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ par mois, respectivement, p = 0,044) chez les patients présentant une S-LAM. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes dans cet intervalle en termes de capacité fonctionnelle résiduelles, de modification de la distance de marche de 6 minutes, de capacité de diffusion pulmonaire pour le monoxyde de carbone, ou de score de bien-être général chez les patients présentant une S-LAM.

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, démethylés et hydroxydémethylés, 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 [¹⁴C] 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 \pm SD (Déviation Standard) de $1,75 \pm 0,71$ mg/jour ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) et 14 adolescents âgés de 12 à 18 ans ont reçu des doses quotidiennes moyennes \pm SD (Déviation Standard) de $2,79 \pm 1,25$ mg/jour ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). 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_{1/2} 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

Le comprimé de 0,5 mg n'est pas complètement bioéquivalent au comprimé de 1 mg, 2 mg et 5 mg si l'on compare la C_{max}.

Plusieurs comprimés de 0,5 mg ne doivent par conséquent pas être utilisés en remplacement d'autres dosages de comprimé.

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).

Traitemen t 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 : $C_{min,ss}$: $7,39 \pm 2,18$ ng/ml ; $C_{max,ss}$: $15,0 \pm 4,9$ ng/ml, $t_{max,ss}$: $3,46 \pm 2,40$ heures, $ASC_{t,ss}$: 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 : $C_{min,ss}$: $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{max,ss}$: $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{max,ss}$: $2,12 \pm 0,84$ heures, $ASC_{t,ss}$: 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 $ASC_{t,ss}$ ($r^2 = 0,85$).

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 $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 à 13 ng/ml) et $2,1 \pm 0,7$ mg (1,5 à 2,7 mg) (voir rubrique 4.2).

Traitemen t 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 $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 à 24 ng/ml) et $8,2 \pm 4,2$ 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).

Lymphangioléiomatomate (LAM)

Dans un essai clinique mené chez des patients présentant une LAM, la concentration résiduelle médiane de sirolimus dans le sang total après 3 semaines de prise de comprimés de sirolimus à la dose de 2 mg/jour a été de 6,8 ng/ml (intervalle interquartile de 4,6 à 9,0 ng/ml ; n = 37). Avec un contrôle de la concentration (concentrations cibles de 5 à 15 ng/ml), la concentration médiane de sirolimus à la fin des 12 mois de traitement a été de 6,8 ng/ml (intervalle interquartile de 5,9 à 8,9 ng/ml ; n = 37).

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, hématopoïèse 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 ovarien es 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 ulcérvatrices ont augmenté. Ces modifications peuvent être en rapport avec l'immunosuppression chronique. Chez le rat, les adénomes testiculaires à cellules interstitielles traduisent 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 0,5 mg comprimés enrobés
Macrogol
Mono-oléate de glycérol
Laque pharmaceutique (gomme)
Sulfate de calcium
Cellulose microcristalline
Saccharose
Dioxyde de titane
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer brun (E172)
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)

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)

Rapamune 2 mg comprimés enrobés

Macrogol

Mono-oléate de glycérol

Laque pharmaceutique (gomme)

Sulfate de calcium

Cellulose microcristalline

Saccharose

Dioxyde de titane

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer brun (E172)

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 0,5 mg comprimés enrobés

3 ans.

Rapamune 1 mg comprimés enrobés

3 ans.

Rapamune 2 mg comprimés enrobés

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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 et de 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rapamune 0,5 mg comprimés enrobés
EU/1/01/171/013-014

Rapamune 1 mg comprimés enrobés
EU/1/01/171/007-008

Rapamune 2 mg comprimés enrobés
EU/1/01/171/009-010

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

Date de première autorisation : 13 mars 2001
Date du dernier renouvellement : 13 mars 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Rapamune 1 mg/ml solution buvable :

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgique

Rapamune 0,5 mg comprimés enrobés, Rapamune 1 mg comprimés enrobés, Rapamune 2 mg comprimés enrobés :

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell, Newbridge, Co. Kildare
Irlande

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR (CONTENANT SERINGUES ET FLACON DE 60 ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapamune 1 mg/ml solution buvable
sirolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de Rapamune contient 1 mg de sirolimus.
Chaque flacon de 60 ml de Rapamune contient 60 mg de sirolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : éthanol, propylène glycol (E1520), acides gras de soja. Voir la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

1 flacon
30 seringues doseuses
1 adaptateur de seringue
1 étui de transport

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

A utiliser dans les 30 jours suivant l'ouverture du flacon.

A utiliser dans les 24 heures suivant le remplissage de la seringue doseuse.

Après dilution, la préparation doit être utilisée immédiatement.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/01/171/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rapamune 1 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE INTERMEDIAIRE : FLACON DE 60 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapamune 1 mg/ml solution buvable
sirolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de Rapamune contient 1 mg de sirolimus.
Chaque flacon de 60 ml de Rapamune contient 60 mg de sirolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : éthanol, propylène glycol (E1520), acides gras de soja. Voir la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable
Flacon de 60 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

A utiliser dans les 30 jours suivant l'ouverture du flacon.

A utiliser dans les 24 heures suivant le remplissage de la seringue doseuse.

Après dilution, la préparation doit être utilisée immédiatement.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/01/171/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETIQUETTE DU FLACON : FLACON DE 60 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapamune 1 mg/ml solution buvable
sirolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de Rapamune contient 1 mg de sirolimus.
Chaque flacon de 60 ml de Rapamune contient 60 mg de sirolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : éthanol, propylène glycol (E1520), acides gras de soja. Voir la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 ml solution buvable.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Date d'ouverture

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

A utiliser dans les 30 jours suivant l'ouverture du flacon.

A utiliser dans les 24 heures suivant le remplissage de la seringue doseuse.

Après dilution, la préparation doit être utilisée immédiatement.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/01/171/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE DES PLAQUETTES DE 30 ET 100 COMPRIMES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rapamune 0,5 mg comprimés enrobés
sirolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé enrobé contient 0,5 mg de sirolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : lactose monohydraté, saccharose. Voir la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés enrobés
100 comprimés enrobés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Ne pas écraser, mâcher ou couper.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/01/171/013 30 comprimés
EU/1/01/171/014 100 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rapamune 0,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapamune 0,5 mg comprimés
sirolimus

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE DES PLAQUETTES DE 30 ET 100 COMPRIMÉS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapamune 1 mg comprimés enrobés
sirolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé enrobé contient 1 mg de sirolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : lactose monohydraté, saccharose. Voir la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés enrobés
100 comprimés enrobés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Ne pas écraser, mâcher ou couper.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/01/171/007 30 comprimés
EU/1/01/171/008 100 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rapamune 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapamune 1 mg comprimés
sirolimus

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE DES PLAQUETTES DE 30 ET 100 COMPRIMÉS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapamune 2 mg comprimés enrobés
sirolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé enrobé contient 2 mg de sirolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : lactose monohydraté, saccharose. Voir la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés enrobés
100 comprimés enrobés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Ne pas écraser, mâcher ou couper.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/01/171/009 30 comprimés
EU/1/01/171/010 100 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rapamune 2 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapamune 2 mg comprimés
sirolimus

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Rapamune 1 mg/ml solution buvable sirolimus

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Rapamune et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rapamune
3. Comment prendre Rapamune
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rapamune
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rapamune et dans quel cas est-il utilisé

Rapamune contient la substance active sirolimus, qui appartient à une classe de médicaments appelés immunosuppresseurs. Il aide à contrôler votre état immunitaire après une transplantation du rein.

Rapamune est utilisé chez l'adulte pour prévenir le rejet par votre organisme du rein transplanté et il est normalement associé à d'autres médicaments immunosuppresseurs appelés corticoïdes et initialement (les 2 à 3 premiers mois) à la ciclosporine.

Rapamune est également utilisé pour traiter les patients présentant une lymphangioléiomatomate sporadique (S-LAM) avec une atteinte pulmonaire modérée ou une détérioration de la fonction pulmonaire. La S-LAM est une maladie pulmonaire évolutive rare qui affecte principalement les femmes en âge de procréer. Le symptôme le plus fréquent de S-LAM est l'essoufflement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rapamune

Ne prenez jamais Rapamune

- si vous êtes allergique au sirolimus ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rapamune .

- Si vous avez des problèmes hépatiques ou si vous avez souffert d'une maladie susceptible d'avoir atteint votre foie, veuillez en informer votre médecin car cela peut influer sur la dose de Rapamune que vous recevez et peut nécessiter des tests sanguins supplémentaires.
- Rapamune, comme d'autres médicaments immunosuppresseurs, peut diminuer la capacité de votre organisme à lutter contre l'infection et majorer le risque d'apparition de cancers

lymphoïdes et cutanés.

- Si vous présentez un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m², vous avez un risque accru de mauvaise cicatrisation.
- Si vous avez un risque élevé de rejet du rein, comme par exemple si vous avez déjà eu une greffe qui a échoué à cause d'un rejet.

Votre médecin fera réaliser des examens sanguins pour surveiller les concentrations de Rapamune.

Votre médecin fera également réaliser des examens pour surveiller votre fonction rénale, votre taux de lipides sanguins (cholestérol et/ou triglycérides) et, éventuellement, votre fonction hépatique, au cours du traitement par Rapamune.

L'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée en protégeant votre peau par le port de vêtements et par l'application d'un écran solaire à indice de protection élevé en raison du risque accru de cancer de la peau.

Enfants et adolescents

L'expérience de l'utilisation de Rapamune chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans est limitée. L'utilisation de Rapamune dans cette population n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Rapamune

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent interférer avec l'action de Rapamune, et par conséquent, un ajustement de la posologie de Rapamune peut être nécessaire. En particulier, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- tout autre médicament immunosuppresseur.
- antibiotiques ou antifongiques utilisés pour traiter les infections, par exemple clarithromycine, érythromycine, téthromycine, troléandomycine, rifabutine, clotrimazole, fluconazole, itraconazole. Il n'est pas recommandé de prendre Rapamune avec la rifampicine, le kétoconazole ou le voriconazole.
- tout antihypertenseur ou médicament prescrit pour des troubles cardiaques, en particulier nicardipine, vérapamil et diltiazem.
- antiépileptiques, en particulier carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne.
- médicaments utilisés pour traiter les ulcères ou d'autres troubles gastro-intestinaux, tels que cisapride, cimétidine, métoclopramide.
- bromocriptine (utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson et de troubles hormonaux divers), danazol (utilisé dans le traitement de troubles gynécologiques), ou inhibiteurs de protéases (par exemple pour le VIH ou l'hépatite C tels que ritonavir, indinavir, bocéprévir, et télaprévir).
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (un médicament antiviral prescrit pour prévenir les maladies dues au cytomégalovirus).
- le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée lors de l'utilisation de Rapamune. Avant toute vaccination, veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien que vous recevez Rapamune.

L'utilisation de Rapamune peut conduire à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides dans votre sang (graisses dans le sang), pouvant nécessiter un traitement. Les médicaments tels que les « statines » et les « fibrates » utilisés dans le traitement de l'élévation des taux de cholestérol et de triglycérides, ont été associés à une augmentation du risque de fonte musculaire (rhabdomyolyse). Veuillez informer votre médecin si vous prenez des médicaments pour diminuer les taux sanguins de cholestérol et de triglycérides.

L'utilisation concomitante de Rapamune avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (médicament utilisé pour diminuer la pression sanguine) peut provoquer des réactions allergiques. Veuillez informer votre médecin si vous prenez un de ces médicaments.

Rapamune avec des aliments et boissons

Rapamune doit être pris soit toujours avec, soit toujours sans nourriture. Si vous préférez prendre Rapamune avec nourriture, vous devez ensuite toujours le prendre avec nourriture. Si vous préférez prendre Rapamune sans nourriture, vous devez ensuite toujours le prendre sans nourriture. La nourriture peut influer sur la quantité de médicament arrivant jusqu'à votre circulation sanguine, et le fait de prendre votre médicament toujours de la même façon permet d'obtenir des taux de Rapamune plus stables.

Rapamune ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Grossesse, allaitement et fertilité

Rapamune ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que cela ne soit vraiment nécessaire. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Rapamune et pendant les 12 semaines suivant la fin du traitement. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

On ignore si Rapamune passe dans le lait maternel. En cas de prise de Rapamune, vous devez cesser d'allaiter.

Une diminution du nombre de spermatozoïdes, généralement réversible après arrêt du traitement, a été associée à l'utilisation de Rapamune.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Bien que le traitement par Rapamune ne soit pas considéré comme susceptible d'affecter votre aptitude à conduire, veuillez consulter votre médecin en cas de doute.

Rapamune contient de l'éthanol (alcool)

Rapamune contient jusqu'à 3,17 % de vol d'éthanol (alcool). La dose initiale de 6 mg contient jusqu'à 150 mg d'alcool, ce qui équivaut à 3,80 ml de bière ou 1,58 ml de vin. Cette quantité d'alcool peut être nocive pour les sujets alcooliques ainsi que pour les femmes enceintes ou qui allaitent, pour les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. L'alcool peut modifier ou majorer les effets des autres médicaments.

Les doses d'entretien de 4 mg ou moins contiennent des petites quantités d'éthanol (100 mg ou moins), probablement trop faibles pour être nocives.

3. Comment prendre Rapamune

Veuillez toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin décidera exactement de la dose de Rapamune que vous devez prendre et de la fréquence des prises. Suivez exactement les instructions de votre médecin et ne modifiez jamais la dose vous-même.

Rapamune ne doit être pris que par voie orale. En cas de difficulté de prise de la solution buvable,

informez votre médecin.

Rapamune doit être pris toujours de la même manière, soit avec, soit sans nourriture.

Transplantation rénale

Votre médecin vous prescrira une dose initiale de 6 mg dès que possible après la transplantation rénale. Vous devrez ensuite prendre chaque jour 2 mg de Rapamune, sauf autre indication de votre médecin. Cette dose sera ajustée en fonction de la concentration de Rapamune dans votre sang. Votre médecin vous fera réaliser des examens sanguins pour mesurer les concentrations de Rapamune.

Si vous prenez également de la ciclosporine, vous devez prendre les deux médicaments à environ 4 heures d'intervalle.

Il est recommandé d'initier le traitement par Rapamune en association avec la ciclosporine et les corticoïdes. Après 3 mois, votre médecin peut arrêter soit Rapamune soit la ciclosporine, car il n'est pas recommandé d'associer ces médicaments au-delà de cette période.

Lymphangioléiomatomate sporadique (S-LAM)

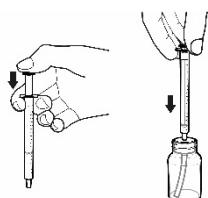
Votre médecin vous prescrira 2 mg de Rapamune par jour, sauf indication contraire de votre médecin. Votre dose sera ajustée en fonction du taux de Rapamune mesuré dans votre sang. Votre médecin devra effectuer des tests sanguins pour mesurer les concentrations de Rapamune.

Instructions pour la dilution de Rapamune :

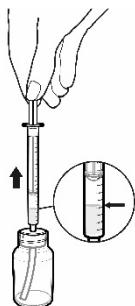
1. Retirez l'opercule de sécurité du flacon en appuyant sur les languettes de l'opercule et en tournant. Insérez l'adaptateur de seringue dans le flacon de façon à ce qu'il affleure le sommet de celui-ci. Ne tentez pas de retirer l'adaptateur de seringue du flacon après insertion.



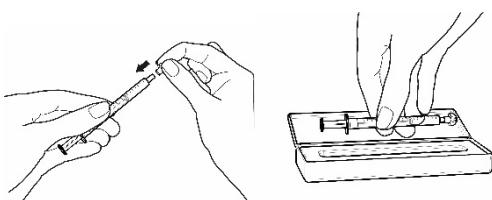
2. Insérez une des seringues doseuses dans l'orifice de l'adaptateur, le piston étant repoussé à fond.



3. Aspirez la quantité exacte de Rapamune solution buvable prescrite par votre médecin en tirant doucement le piston de la seringue doseuse jusqu'à ce que le niveau de la solution buvable atteigne le niveau du repère approprié figurant sur la seringue doseuse. Le flacon doit être maintenu en position verticale pendant que la solution est aspirée. Si des bulles se forment dans la solution buvable dans la seringue doseuse au cours de l'aspiration, videz la solution de Rapamune dans le flacon et répétez la procédure d'aspiration. Il peut être nécessaire de répéter l'étape 3 plus d'une fois avant l'administration de votre dose.



4. Il vous a peut-être été demandé de prendre votre solution buvable de Rapamune à un moment particulier de la journée. Si vous devez transporter votre médicament avec vous, remplissez la seringue doseuse jusqu'au repère approprié et placez solidement un opercule dessus – un clic indiquera que l'opercule est bien en place. Placez ensuite la seringue doseuse bouchée dans l'étui de transport fourni. Une fois dans la seringue, le médicament peut être conservé à température ambiante (sans excéder 25°C) ou au réfrigérateur et doit être utilisé dans les 24 heures.



5. Videz le contenu de la seringue doseuse dans un récipient en verre ou en plastique uniquement, contenant au moins 60 ml d'eau ou de jus d'orange. Agitez vigoureusement pendant une minute et buvez immédiatement la totalité. Remplissez à nouveau le récipient avec au moins 120 ml d'eau ou de jus d'orange, agitez vigoureusement et buvez immédiatement. Aucun autre liquide, en particulier le jus de pamplemousse, ne doit être utilisé pour la dilution. La seringue doseuse et son opercule ne doivent être utilisés qu'une seule fois puis doivent être jetés.



Lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur, la solution dans le flacon peut présenter un aspect légèrement trouble. Dans ce cas, ramenez simplement votre solution buvable de Rapamune à température ambiante et agitez doucement. La présence de cet aspect trouble n'altère pas la qualité de Rapamune.

Si vous avez pris plus de Rapamune que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de médicament que la quantité prescrite, contactez un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Apportez toujours avec vous le flacon étiqueté, même s'il est vide.

Si vous oubliez de prendre Rapamune

Si vous oubliez de prendre Rapamune, prenez-le dès que vous vous en souvenez, sauf si vous devez prendre votre prochaine dose de ciclosporine dans les 4 heures. Ensuite, poursuivez votre traitement de façon habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre et respectez toujours un intervalle d'environ 4 heures entre les prises de Rapamune et de

ciclosporine. Si vous oubliez totalement une dose de Rapamune, vous devez en informer votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Rapamune

N'arrêtez pas de prendre votre médicament sauf si votre médecin vous le demande, car vous risquez de perdre votre greffon.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Vous devez **consulter immédiatement votre médecin** si vous ressentez des symptômes tels qu'un gonflement de la face, de la langue et/ou du fond de la bouche (pharynx) et/ou des difficultés à respirer (angioedème), ou une réaction cutanée avec une desquamation de la peau (dermite exfoliatrice). Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une réaction allergique grave.

Lésions rénales avec baisse des taux de cellules sanguines (purpura thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique)

Lorsque Rapamune est pris en association avec des médicaments appelés inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), Rapamune peut augmenter le risque de lésions rénales associées à une baisse des taux de plaquettes et de globules rouges avec ou sans éruption cutanée (purpura thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique). Si vous présentez des symptômes tels que des contusions ou des éruptions cutanées, des modifications de vos urines, ou des modifications du comportement ou tout autre effet indésirable grave, inhabituel, ou prolongé, contactez votre médecin.

Infections

Rapamune réduit les mécanismes de défense de votre organisme. Par conséquent, votre organisme ne sera pas à même de lutter contre les infections aussi bien que si vous n'étiez pas traité. Ainsi, au cours de votre traitement par Rapamune, vous pouvez être plus sensibles que d'habitude aux infections, telles que des infections de la peau, de la bouche, de l'estomac et des intestins, des poumons et des voies urinaires (voir liste ci-dessous). Vous devez contacter votre médecin si vous présentez des symptômes qui sont graves, inhabituels, ou prolongés.

Fréquences des effets indésirables

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Rétention liquidienne autour du rein
- Gonflement du corps, notamment des mains et des pieds
- Douleur
- Fièvre
- Maux de tête
- Augmentation de la pression sanguine
- Douleur abdominale, diarrhée, constipation, nausée
- Baisse des taux de globules rouges et de plaquettes sanguines
- Augmentation du taux de graisses dans le sang (cholestérol et/ou triglycérides), augmentation du taux de sucre dans le sang, baisse du taux de potassium sanguin, baisse du taux de phosphore

sanguin, augmentation de la lacticodéshydrogénase dans le sang, augmentation de la créatinine dans le sang

- Douleur articulaire
- Acné
- Infection urinaire
- Pneumonie et autres infections bactériennes, virales et fongiques
- Diminution du nombre de cellules sanguines qui luttent contre les infections (globules blancs)
- Diabète
- Bilan hépatique anormal, augmentation des enzymes hépatiques ASAT et/ou ALAT
- Eruption cutanée
- Augmentation de la quantité de protéines dans les urines
- Troubles menstruels (comprenant absence de règles, règles peu fréquentes ou abondantes)
- Cicatrisation ralentie (ceci peut inclure une séparation des tissus cutanés de la plaie chirurgicale ou des points de suture)
- Accélération du rythme cardiaque
- Tendance générale à l'accumulation des liquides dans divers tissus du corps.

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Infections (y compris des infections mettant en jeu le pronostic vital)
- Caillots de sang dans les jambes
- Caillots de sang dans les poumons
- Lésions de la bouche
- Accumulation de liquide dans l'abdomen
- Lésions rénales avec baisse des taux de plaquettes sanguines et de globules rouges avec ou sans éruption cutanée (syndrome hémolytique et urémique)
- Quantité insuffisante de certains globules blancs du sang appelés neutrophiles
- Altération des os
- Inflammations qui peuvent provoquer une atteinte pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons
- Saignements de nez
- Cancer cutané
- Infection rénale
- Kystes de l'ovaire
- Accumulation de liquide dans l'enveloppe qui entoure le cœur pouvant dans certains cas diminuer la capacité du cœur à pomper le sang
- Inflammation du pancréas
- Réactions allergiques
- Zona
- Infection à cytomégalovirus

Peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Cancer du tissu lymphatique (lymphome/syndrome lymphoprolifératif post-transplantation), diminution combinée des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes sanguines
- Saignement des poumons
- Présence de protéines dans les urines, occasionnellement sévère et associée à des effets indésirables tels que des œdèmes
- Fibrose rénale susceptible d'altérer la fonction rénale
- Excès de liquide accumulé dans les tissus dû à un dérèglement de la fonction lymphatique
- Baisse des taux de plaquettes sanguines avec ou sans éruption cutanée (purpura thrombocytopénique)
- Réactions allergiques graves pouvant entraîner une désquamation de la peau
- Tuberculose
- Infection au virus d'Epstein-Barr
- Diarrhée infectieuse à *Clostridium difficile*
- Atteinte hépatique grave

Rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Dépôt de protéines dans les alvéoles pulmonaires pouvant entraîner une gêne respiratoire
- Réactions allergiques graves pouvant affecter les vaisseaux sanguins (voir paragraphe ci-dessus sur les réactions allergiques).

Fréquence indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), un syndrome sévère du système nerveux central dont les symptômes sont les suivants : maux de tête, nausées, vomissements, confusion, convulsions, et perte de la vision. Si ces effets apparaissent ensemble, contactez votre médecin.

Les patients atteints de S-LAM ont présenté des effets indésirables similaires à ceux des patients transplantés rénaux, avec l'ajout de la perte de poids, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rapamune

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver la solution buvable de Rapamune dans son flacon d'origine à l'abri de la lumière.

Après ouverture du flacon, son contenu doit être conservé au réfrigérateur et utilisé dans un délai de 30 jours. Si nécessaire, vous pouvez conserver le flacon à température ambiante ne dépassant pas 25°C pendant une courte période mais pas plus de 24 heures.

Une fois que la seringue doseuse a été remplie avec Rapamune solution buvable, elle doit être conservée à température ambiante, mais pas au-dessus de 25°C, pour un maximum de 24 heures.

Une fois que le contenu de la seringue doseuse a été dilué avec de l'eau ou du jus d'orange, la préparation doit être bue immédiatement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rapamune

La substance active est le sirolimus. Chaque ml de Rapamune solution buvable contient 1 mg de sirolimus.

Les autres composants sont :

Polysorbate 80 (E433) et phosal 50 PG (phosphatidylcholine, propylène glycol [E1520], mono et diglycérides, éthanol, acides gras de soja et palmitate d'ascorbyl).

Ce médicament contient environ 350 mg de propylène glycol (E1520) pour chaque ml.

Aspect de Rapamune et contenu de l'emballage extérieur

Rapamune solution buvable est une solution jaune pâle à jaune, contenue dans un flacon de 60 ml.

Chaque boîte contient : un flacon (verre ambré) contenant 60 ml de Rapamune solution, un adaptateur de seringues, 30 seringues doseuses (plastique ambré) et un étui de transport.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant:

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Tel: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel : +36 1 488 3700

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za
svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,
Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>

Notice : information de l'utilisateur

**Rapamune 0,5 mg comprimés enrobés
Rapamune 1 mg comprimés enrobés
Rapamune 2 mg comprimés enrobés
sirolimus**

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Rapamune et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rapamune
3. Comment prendre Rapamune
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rapamune
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rapamune et dans quel cas est-il utilisé

Rapamune contient la substance active sirolimus, qui appartient à une classe de médicaments appelés immunosuppresseurs. Il aide à contrôler votre état immunitaire après une transplantation du rein.

Rapamune est utilisé chez l'adulte pour prévenir le rejet par votre organisme du rein transplanté et il est normalement associé à d'autres médicaments immunosuppresseurs appelés corticoïdes et initialement (les 2 à 3 premiers mois) à la ciclosporine.

Rapamune est également utilisé pour traiter les patients présentant une lymphangioléiomatomate sporadique (S-LAM) avec une atteinte pulmonaire modérée ou une détérioration de la fonction pulmonaire. La S-LAM est une maladie pulmonaire évolutive rare qui affecte principalement les femmes en âge de procréer. Le symptôme le plus fréquent de S-LAM est l'essoufflement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rapamune

Ne prenez jamais Rapamune

- si vous êtes allergique au sirolimus ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rapamune

- Si vous avez des problèmes hépatiques ou si vous avez souffert d'une maladie susceptible d'avoir atteint votre foie, veuillez en informer votre médecin car cela peut influer sur la dose de Rapamune que vous recevez et peut nécessiter des tests sanguins supplémentaires.
- Rapamune, comme d'autres médicaments immunosuppresseurs, peut diminuer la capacité de

votre organisme à lutter contre l'infection et majorer le risque d'apparition de cancers lymphoïdes ou cutanés.

- Si vous présentez un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m², vous avez un risque accru de mauvaise cicatrisation.
- Si vous avez un risque élevé de rejet du rein, comme par exemple si vous avez déjà eu une greffe qui a échoué à cause d'un rejet.

Votre médecin fera réaliser des examens sanguins pour surveiller les concentrations de Rapamune.

Votre médecin fera également réaliser des examens pour surveiller votre fonction rénale, votre taux de lipides sanguins (cholestérol et/ou triglycérides) et, éventuellement, votre fonction hépatique, au cours du traitement par Rapamune.

L'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée en protégeant la peau par le port de vêtements et par l'application d'un écran solaire à indice de protection élevé en raison du risque accru de cancer de la peau.

Enfants et adolescents

L'expérience de l'utilisation de Rapamune chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans est limitée. L'utilisation de Rapamune dans cette population n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Rapamune

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent interférer avec l'action de Rapamune, et par conséquent, un ajustement sur la posologie de Rapamune peut être nécessaire. En particulier, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- tout autre immunosuppresseur.
- antibiotiques ou antifongiques utilisés pour traiter les infections, par exemple clarithromycine, érythromycine, téthromycine, troléandomycine, rifabutine, clotrimazole, fluconazole, itraconazole. Il n'est pas recommandé de prendre Rapamune avec la rifampicine, le kéroconazole et le voriconazole.
- tout antihypertenseur ou médicament prescrit pour des troubles cardiaques, en particulier nicardipine, vérapamil et diltiazem.
- antiépileptiques, en particulier carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne.
- médicaments utilisés pour traiter les ulcères ou d'autres troubles gastro-intestinaux, tels que cisapride, cimétidine, métoclopramide.
- bromocriptine (traitement de la maladie de Parkinson et des troubles hormonaux divers), danazol (traitement de troubles gynécologiques), ou inhibiteurs de protéases (par exemple pour le VIH ou l'hépatite C tels que ritonavir, indinavir, bocéprévir, et télaprévir).
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (un médicament antiviral prescrit pour prévenir les maladies dues au cytomégalovirus).
- le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

L'utilisation de vaccins vivants devra être évitée lors de l'utilisation de Rapamune. Avant toute vaccination, veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien que vous recevez Rapamune.

L'utilisation de Rapamune peut conduire à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides dans votre sang (graisses dans le sang), pouvant nécessiter un traitement. Les médicaments tels que les « statines » et les « fibrates » utilisés dans le traitement de l'élévation des taux de cholestérol et de triglycérides, ont été associés à une augmentation du risque de fonte musculaire (rhabdomyolyse). Veuillez informer votre médecin si vous prenez des médicaments pour diminuer les taux sanguins de cholestérol et de triglycérides.

L'utilisation concomitante de Rapamune avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (médicament utilisé pour diminuer la pression sanguine) peut provoquer des réactions allergiques. Veuillez informer votre médecin si vous prenez un des ces médicaments.

Rapamune avec des aliments et boissons

Rapamune doit être pris soit toujours avec nourriture, soit toujours sans. Si vous préférez prendre Rapamune avec nourriture, vous devez ensuite toujours le prendre avec nourriture. Si vous préférez prendre Rapamune sans nourriture, vous devez ensuite toujours le prendre sans nourriture. La nourriture peut influer sur la quantité de médicament arrivant jusqu'à votre circulation sanguine, et le fait de prendre votre médicament toujours de la même façon permet d'obtenir des taux de Rapamune plus stables.

Rapamune ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Grossesse, allaitement et fertilité

Rapamune ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que cela ne soit vraiment nécessaire. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Rapamune et pendant les 12 semaines suivant la fin du traitement. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

On ignore si Rapamune passe dans le lait maternel. En cas de prise de Rapamune, vous devez cesser d'allaiter.

Une diminution du nombre de spermatozoïdes, généralement réversible après arrêt du traitement, a été associée à l'utilisation de Rapamune.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Bien que le traitement par Rapamune ne soit pas considéré comme susceptible d'affecter votre aptitude à conduire, veuillez consulter votre médecin en cas de doute.

Rapamune contient du lactose et du saccharose

Rapamune contient 86,4 mg de lactose et jusqu'à 215,8 mg de saccharose. Si votre médecin vous a diagnostiqué une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Rapamune

Veuillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin décidera exactement de la dose de Rapamune que vous devez prendre et de la fréquence des prises. Suivez exactement les instructions de votre médecin et ne modifiez jamais la dose vous-même.

Rapamune ne doit être pris que par voie orale. N'écrasez pas, ne mâchez pas ou ne coupez pas les comprimés. En cas de difficulté de prise du comprimé, informez votre médecin.

Plusieurs comprimés de 0,5 mg ne doivent pas être utilisés en remplacement d'un comprimé de 1 mg et 2 mg, car les différents dosages ne sont pas strictement interchangeables.

Rapamune doit être pris toujours de la même manière, soit avec, soit sans nourriture.

Transplantation rénale

Votre médecin vous prescrira une dose initiale de 6 mg dès que possible après la transplantation rénale. Vous devrez ensuite prendre chaque jour 2 mg de Rapamune, sauf autre indication de votre médecin. Cette dose sera ajustée en fonction de la concentration de Rapamune dans votre sang. Votre médecin fera réaliser des examens sanguins pour mesurer les concentrations de Rapamune.

Si vous prenez également de la ciclosporine, vous devrez prendre les deux médicaments à environ 4 heures d'intervalle.

Il est recommandé d'initier le traitement par Rapamune en association avec la ciclosporine et les corticoïdes. Après 3 mois, votre médecin peut arrêter soit Rapamune soit la ciclosporine, car il n'est pas recommandé d'associer ces médicaments au-delà de cette période.

Lymphangioléiomatomate sporadique (S-LAM)

Votre médecin vous prescrira 2 mg de Rapamune par jour, sauf indication contraire de votre médecin. Votre dose sera ajustée en fonction du taux de Rapamune mesuré dans votre sang. Votre médecin devra effectuer des tests sanguins pour mesurer les concentrations de Rapamune.

Si vous avez pris plus de Rapamune que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de médicament que la quantité prescrite, contactez un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Apportez toujours avec vous la plaquette du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez de prendre Rapamune

Si vous oubliez de prendre Rapamune, prenez-en dès que vous vous en souvenez, sauf si vous devez prendre votre prochaine dose de ciclosporine dans les 4 heures. Ensuite, poursuivez votre traitement de façon habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre et respectez toujours un intervalle d'environ 4 heures entre les prises de Rapamune et de ciclosporine. Si vous oubliez totalement une dose de Rapamune, vous devez en informer votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Rapamune

N'arrêtez pas de prendre votre médicament sauf si votre médecin vous le demande, car vous risquez de perdre votre greffon.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables eventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Vous devez consulter immédiatement votre médecin si vous ressentez des symptômes tels qu'un gonflement de la face, de la langue et/ou du fond de la bouche (pharynx) et/ou des difficultés à respirer (angioédème), ou une réaction cutanée à l'origine d'une desquamation de la peau (dermite exfoliatrice). Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une réaction allergique grave.

Lésions rénales avec baisse des taux de cellules sanguines (purpura thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique)

Lorsque Rapamune est pris en association avec des médicaments appelés inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), Rapamune peut augmenter le risque de lésions rénales associées à une baisse des taux de plaquettes et de globules rouges, accompagnées éventuellement d'une éruption cutanée (purpura thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique). Si vous présentez des symptômes tels que des contusions ou des éruptions cutanées, des modifications de vos urines, ou des modifications du comportement ou tout autre effet indésirable grave, inhabituel, ou prolongé, contactez votre médecin.

Infections

Rapamune réduit les mécanismes de défense de votre organisme. Par conséquent, votre organisme ne sera pas à même de lutter contre les infections aussi bien que si vous n'étiez pas traité. Ainsi, au cours de votre traitement par Rapamune, vous pouvez être plus fragiles que d'habitude à plus d'infections, telles que des infections de la peau, de la bouche, de l'estomac et des intestins, des poumons et des voies urinaires (voir liste ci-dessous). Vous devez contacter votre médecin si vous présentez des symptômes qui sont graves, inhabituels, ou prolongés.

Fréquence des effets indésirables

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Rétention liquidienne autour du rein
- Gonflement du corps, notamment des mains et des pieds
- Douleur
- Fièvre
- Maux de tête
- Augmentation de la pression sanguine
- Douleur abdominale, diarrhée, constipation, nausée
- Baisse des taux de globules rouges et de plaquettes sanguines
- Augmentation du taux de graisses dans le sang (cholestérol et/ou triglycérides), augmentation du taux de sucre dans le sang, baisse du taux de potassium sanguin, baisse du taux de phosphore sanguin, augmentation de la lacticodéshydrogénase dans le sang, augmentation du taux de la concentration de créatinine dans le sang
- Douleur articulaire
- Acné
- Infection urinaire
- Pneumonie et autres infections bactériennes, virales et fongiques
- Diminution du nombre de cellules sanguines qui luttent contre les infections (globules blancs)
- Diabète
- Bilan hépatique anormal, augmentation des enzymes hépatiques ASAT et/ou ALAT
- Eruption cutanée
- Augmentation de la quantité de protéines dans les urines
- Troubles menstruels (comprenant absence de règles, règles peu fréquentes ou abondantes)
- Cicatrisation ralentie (ceci peut inclure une séparation des tissus cutanés de la plaie chirurgicale ou des points de suture)
- Accélération du rythme cardiaque
- Tendance générale à l'accumulation des liquides dans divers tissus du corps.

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Infections (y compris des infections mettant en jeu le pronostic vital)
- Caillots de sang dans les jambes
- Caillots de sang dans les poumons
- Lésions de la bouche

- Accumulation de liquide dans l'abdomen
- Lésions rénales avec baisse des taux de plaquettes sanguines et de globules rouges avec ou sans éruption cutanée (syndrome hémolytique et urémique)
- Quantité insuffisante de certains globules blancs du sang appelés neutrophiles
- Altération des os
- Inflammations qui peuvent provoquer une atteinte pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons
- Saignements de nez
- Cancer cutané
- Infection rénale
- Kystes de l'ovaire
- Accumulation de liquide dans l'enveloppe qui entoure le cœur pouvant dans certains cas diminuer la capacité du cœur à pomper le sang
- Inflammation du pancréas
- Réactions allergiques
- Zona
- Infection à cytomégalovirus.

Peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Cancer du tissu lymphatique (lymphome/syndrome lymphoprolifératif post-transplantation), diminution combinée des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes sanguines
- Saignement des poumons
- Présence de protéines dans les urines, occasionnellement sévère et associée à des effets indésirables tels que des œdèmes
- Fibrose rénale susceptible d'altérer la fonction rénale
- Excès de liquide accumulé dans les tissus dû à un dérèglement de la fonction lymphatique
- Baisse des taux de plaquettes sanguines avec ou sans éruption cutanée (purpura thrombocytopénique)
- Réactions allergiques graves pouvant entraîner une désquamation de la peau
- Tuberculose
- Infection au virus d'Epstein-Barr
- Diarrhée infectieuse à *Clostridium difficile*
- Atteinte hépatique grave.

Rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Dépôt de protéines dans les alvéoles pulmonaires pouvant entraîner une gêne respiratoire
- Réactions allergiques graves pouvant affecter les vaisseaux sanguins (voir paragraphe ci-dessus sur les réactions allergiques)

Fréquence indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), un syndrome sévère du système nerveux central dont les symptômes sont les suivants : maux de tête, nausées, vomissements, confusion, convulsions, et perte de la vision. Si ces effets apparaissent ensemble, contactez votre médecin.

Les patients atteints de S-LAM ont présenté des effets indésirables similaires à ceux des patients transplantés rénaux, avec l'ajout de la perte de poids, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir

davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rapamune

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rapamune

La substance active est le sirolimus.

Chaque comprimé enrobé de Rapamune 0,5 mg contient 0,5 mg de sirolimus.

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

Chaque comprimé enrobé de Rapamune 2 mg contient 2 mg de sirolimus.

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, talc

Enrobage du comprimé : macrogol, mono-oléate de glycérol, laque pharmaceutique, 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).

Les comprimés de 0,5 mg et 2 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune (E172) et de l'oxyde de fer brun (E172).

Aspect de Rapamune et contenu de l'emballage extérieur

Rapamune 0,5 mg vous est fourni sous forme de comprimé enrobé triangulaire de couleur beige marron, marqué « RAPAMUNE 0,5 mg » sur une face.

Rapamune 1 mg vous est fourni sous forme de comprimé enrobé triangulaire de couleur blanche, marqué « RAPAMUNE 1 mg » sur une face.

Rapamune 2 mg vous est fourni sous forme de comprimé enrobé triangulaire de couleur jaune beige, marqué « RAPAMUNE 2 mg » sur une face.

Les comprimés sont présentés en plaquette de 30 et de 100 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Irlande

Pfizer Manufacturing
Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Tel: +359 2 970 4333

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polksa
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>