

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrGD^{MD}-sirolimus

Sirolimus

Solution orale : 1 mg/mL; comprimés : 1 mg, 2 mg et 5 mg

Immunosuppresseur

GenMed, division de Pfizer Canada SRI, licencié
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
4 octobre 2011

Date de révision :
18 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269956

GD est une marque déposée de Pfizer Canada SRI
GenMed, division de Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-04
---------------------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.4 Administration	9
4.5 Dose omise.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	18
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	18
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	28
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	28

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	28
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	28
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	29
9.1	Interactions médicamenteuses graves	29
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	30
9.4	Interactions médicament-médicament	31
9.5	Interactions médicament-aliment	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	34
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	34
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
10.1	Mode d'action.....	34
10.2	Pharmacodynamie	34
10.3	Pharmacocinétique.....	35
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	42
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	43
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		44
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	44
14	ÉTUDES CLINIQUES	44
14.1	Études cliniques par indication	44
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	53
15	MICROBIOLOGIE.....	56
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	56
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		60

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

GD-sirolimus (solution orale et comprimés de sirolimus) est indiqué dans la prévention du rejet d'organe chez les receveurs d'allogreffe rénale :

- Chez les patients à risque immunologique faible ou modéré, il est recommandé d'utiliser GD-sirolimus en association avec la cyclosporine et un corticostéroïde pour commencer. La cyclosporine doit être retirée de 2 à 4 mois après la transplantation et la dose de GD-sirolimus doit être augmentée pour que la concentration sanguine de sirolimus atteigne l'intervalle recommandé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Chez les patients à risque immunologique élevé (c'est-à-dire les patients de race noire, ceux qui reçoivent une nouvelle transplantation rénale parce qu'ils ont perdu leur allogreffe précédente pour une raison immunologique et ceux qui ont un pourcentage élevé d'anticorps réactifs, soit un pourcentage maximum supérieur à 80 %), il est recommandé d'utiliser GD-sirolimus en association avec la cyclosporine et un corticostéroïde pendant un an après la transplantation (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Par la suite, tout ajustement du traitement immunosuppresseur doit être basé sur l'état clinique du patient.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 13 ans) : L'innocuité et l'efficacité du sirolimus n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 13 ans; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) : La population étudiée dans le cadre d'essais cliniques sur le sirolimus ne comprenait pas suffisamment de personnes de 65 ans ou plus pour qu'on détermine si l'efficacité et l'innocuité du médicament sont différentes dans ce groupe d'âge. Si l'on part du fait que la clairance sanguine diminue de façon linéaire avec l'âge, il faudrait songer à réduire la dose de GD-sirolimus chez les personnes de 65 ans ou plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

GD-sirolimus est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au sirolimus, à ses dérivés, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- L'immunosuppression peut entraîner une diminution de la résistance aux infections et la formation de lymphomes.
- Seuls les médecins expérimentés dans le traitement immunosuppresseur et la prise en charge des receveurs d'organes doivent utiliser GD-sirolimus. Les patients qui reçoivent le médicament doivent être traités dans un centre doté du matériel et du personnel nécessaires aux épreuves de laboratoire et au maintien des fonctions vitales. Le médecin chargé du traitement d'entretien doit disposer de toute l'information nécessaire au suivi.
- Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, l'œdème angioneurotique, la dermatite exfoliative et des vascularites d'hypersensibilité, ont été associées à l'administration de sirolimus.
- L'innocuité et l'efficacité du traitement immunosuppresseur par le sirolimus n'ayant pas été démontrées chez des transplantés hépatiques ou pulmonaires, cet usage n'est pas recommandé.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Chez les patients à risque immunologique faible ou modéré**, il est recommandé d'utiliser GD-sirolimus en association avec la cyclosporine et un corticostéroïde pour commencer et de retirer la cyclosporine de 2 à 4 mois après la transplantation.
- **Chez les patients à risque immunologique élevé**, il est recommandé d'utiliser GD-sirolimus en association avec la cyclosporine et un corticostéroïde pendant un an après la transplantation ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).
- Pour réduire les fluctuations de l'exposition à GD-sirolimus, cet agent doit être pris une fois par jour, de préférence à la même heure, et toujours de la même façon, soit avec des aliments, soit sans aliments.
- La cyclosporine en micro-émulsion accentue l'absorption de GD-sirolimus ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Il est recommandé de prendre le sirolimus 4 heures après la cyclosporine en micro-émulsion.
- L'équivalence clinique a été démontrée entre la dose quotidienne de 2 mg sous forme de sirolimus et celle de 2 mg sous forme de solution orale de sirolimus. On ignore toutefois si des doses plus élevées de comprimés et de solution orale GD-sirolimus sont cliniquement équivalentes mg pour mg ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- Lorsque l'on passe de la solution aux comprimés GD-sirolimus, ou au contraire des comprimés à la solution, que l'on passe d'un comprimé à un autre de teneur différente, ou que l'on modifie la dose quotidienne totale de GD-sirolimus, il est recommandé de mesurer la concentration minimale de

sirolimus 1 ou 2 semaines après le changement pour confirmer qu'elle se situe dans l'intervalle cible recommandé ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire, Surveillance des concentrations sanguines](#)).

- Les concentrations sanguines minimales de sirolimus doivent être surveillées :
 - chez les patients qui reçoivent GD-sirolimus avec suivi de la concentration;
 - chez les enfants;
 - dans les cas d'insuffisance hépatique;
 - pendant l'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs de la CYP3A4 et de la P-glycoprotéine;
 - lorsque l'administration de cyclosporine est considérablement réduite ou interrompue.
- Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de GD-sirolimus dans les cas **d'insuffisance rénale** ([voir 10.3 Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).
- On recommande de réduire la dose d'entretien de GD-sirolimus de un tiers à une moitié environ chez les **insuffisants hépatiques**. Il n'est toutefois pas nécessaire de réduire la dose de charge ([voir 10.3 Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)). En présence d'insuffisance hépatique, il est recommandé de surveiller la concentration minimale de sirolimus dans le sang entier.
- Étant donné que la clairance sanguine du sirolimus diminue linéairement avec l'âge, on doit envisager de réduire la dose de GD-sirolimus chez les patients de 65 ans ou plus ([voir 10.3 Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).
- L'innocuité et l'efficacité de GD-sirolimus n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 13 ans. La dose de charge initiale doit être de 3 mg/m² chez les patients de 13 ans ou plus qui pèsent moins de 40 kg. La dose d'entretien doit être ajustée, en fonction de la surface corporelle, à 1 mg/m²/jour. Il est recommandé de surveiller la concentration minimale de sirolimus dans le sang entier.
- La biodisponibilité du sirolimus (solution orale ou comprimés) est modifiée s'il est pris en même temps que des aliments. Pour réduire les fluctuations de concentration sanguine, GD-sirolimus doit toujours être pris de la même façon, soit avec des aliments, soit sans aliments.
- On recommande d'avaler les comprimés entiers car on ne connaît pas leur biodisponibilité une fois qu'ils ont été écrasés, mâchés ou coupés. On devrait prescrire la solution orale aux patients qui ne peuvent pas prendre les comprimés et leur expliquer comment l'utiliser.
- La solution orale GD-sirolimus contient jusqu'à 3,17 % d'éthanol (alcool) par volume. Une dose de charge de 6 mg contient jusqu'à 150 mg d'alcool, ce qui équivaut à 3,80 mL de bière ou à 1,58 mL de vin. Cette dose pourrait être nocive pour les sujets alcooliques, et il faut en tenir 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 de petites quantités d'éthanol (100 mg ou moins), probablement trop faibles pour être nocives.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Patients à risque immunologique faible ou modéré

Traitement d'association par GD-sirolimus et la cyclosporine : La première dose de GD-sirolimus doit être administrée le plus tôt possible après la transplantation. Chez les personnes recevant une première transplantation, la dose de charge de GD-sirolimus est égale à trois fois la dose d'entretien. Pour la plupart des patients, la dose d'entretien est de 2 mg par jour et la dose de charge, de 6 mg par jour.

Même si une dose d'entretien de 5 mg/jour après une dose de charge de 15 mg a été employée pendant des essais cliniques sur la solution orale et s'est révélée sûre et efficace, elle n'était pas plus efficace que la dose de 2 mg chez les transplantés rénaux. Les patients recevant 2 mg par jour de solution orale de sirolimus ont présenté un meilleur profil d'innocuité global que celui des patients recevant 5 mg par jour de solution orale de sirolimus.

Il est recommandé d'utiliser la solution orale et les comprimés GD-sirolimus en association avec la cyclosporine et un corticostéroïde pour commencer. Chez les patients à risque immunologique faible ou modéré, la cyclosporine doit être retirée de 2 à 4 mois après la transplantation rénale et la dose de GD-sirolimus doit être augmentée pour que la concentration sanguine de sirolimus atteigne l'intervalle recommandé (voir [Traitement d'entretien par GD-sirolimus](#)). Le retrait de la cyclosporine n'a pas été étudié chez les patients qui avaient eu un rejet vasculaire ou un rejet aigu de grade III selon la classification de 1993 de Banff avant le retrait de la cyclosporine, ceux qui avaient besoin d'une dialyse ou dont la créatininémie était > 400 µmol/L (4,5 mg/dL), les patients de race noire, les patients qui avaient reçu une nouvelle transplantation ou plusieurs organes, et ceux qui avaient un pourcentage élevé d'anticorps réactifs (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Il est recommandé de prendre GD-sirolimus 4 heures après la cyclosporine en micro-émulsion [(cyclosporine, USP) modifiée].

Traitement d'entretien par GD-sirolimus (après le retrait de la cyclosporine) : Avant de pouvoir suivre un traitement d'entretien par GD-sirolimus, les patients doivent d'abord prendre GD-sirolimus en association avec la cyclosporine. Deux à quatre mois après la transplantation, la cyclosporine doit être retirée progressivement en 4 à 8 semaines, et la dose de GD-sirolimus doit être ajustée pour que la concentration minimale de sirolimus dans le sang entier atteigne entre 16 et 24 ng/mL (par chromatographie) pendant l'année suivant la transplantation. Par la suite, la concentration cible de sirolimus est de 12 à 20 ng/mL (par chromatographie). Les valeurs mesurées 1 an et 5 ans après la transplantation étaient proches de ces intervalles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire, Surveillance des concentrations sanguines](#)).

Patients à risque immunologique élevé

Traitement d'association par GD-sirolimus : Il est recommandé d'utiliser GD-sirolimus en association avec la cyclosporine et un corticostéroïde pendant un an après la transplantation chez les patients à risque immunologique élevé (c'est-à-dire les patients de race noire, ceux qui reçoivent une nouvelle transplantation rénale parce qu'ils ont perdu leur allogreffe précédent pour une raison immunologique et ceux qui ont un pourcentage élevé d'anticorps réactifs, soit un pourcentage maximum supérieur à 80 %) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

L'innocuité et l'efficacité de cette association n'ont pas été étudiées pendant plus d'un an chez les transplantés rénaux à risque élevé. C'est pourquoi, passé un an après la transplantation, tout ajustement du traitement immunosuppresseur doit être basé sur l'état clinique du patient.

Chez les patients recevant GD-sirolimus avec la cyclosporine, le traitement par GD-sirolimus doit commencer avec une dose de charge allant jusqu'à 15 mg le jour suivant la transplantation (jour 1). À compter du jour 2, une dose d'entretien initiale de 5 mg/jour doit être administrée. La concentration minimale doit être mesurée entre les jours 5 et 7, et la dose quotidienne de GD-sirolimus doit ensuite être ajustée pour que la concentration minimale de sirolimus dans le sang entier soit entre 10 et 15 ng/mL.

La dose initiale de cyclosporine doit aller jusqu'à 7 mg/kg/jour en doses fractionnées, et la dose doit ensuite être ajustée pour que la concentration minimale de cyclosporine dans le sang entier atteigne 200-300 ng/mL pendant la 2^e semaine, 150-200 ng/mL de la 2^e à la 26^e semaine, et 100-150 ng/mL de la 26^e à la 52^e semaine. Il faut administrer de la prednisone à une dose minimale de 5 mg/jour.

Un traitement d'induction par anticorps peut être administré (*voir* [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Enfants (moins de 13 ans) : L'innocuité et l'efficacité de GD-sirolimus n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 13 ans; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

Ajustement posologique de GD-sirolimus

Les ajustements posologiques de GD-sirolimus ne doivent pas dépendre uniquement de la concentration sanguine. Il faut prêter une attention particulière aux signes et symptômes cliniques, aux biopsies tissulaires et aux paramètres biologiques (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Comme la cyclosporine inhibe le métabolisme et le transport du sirolimus, les concentrations de sirolimus dans le sang entier vont diminuer après la cessation de la cyclosporine à moins que la dose de GD-sirolimus ne soit augmentée. Cette dose devra être multipliée par 4 environ pour compenser l'absence d'interaction pharmacocinétique avec la cyclosporine (qui exige de doubler la dose) et la perte d'immunosuppression entraînée par le retrait de la cyclosporine (qui exige aussi de doubler la dose).

La demi-vie du sirolimus est longue; de fréquents ajustements posologiques de GD-sirolimus basés sur des concentrations de sirolimus non à l'état d'équilibre peuvent donc donner lieu à des doses excessives ou insuffisantes. Une fois la dose d'entretien de GD-sirolimus modifiée, il faut s'en tenir à cette nouvelle dose pendant au moins 7 à 14 jours avant de l'ajuster de nouveau en fonction de la concentration minimale.

Pour la plupart des patients, les ajustements peuvent être déterminés simplement par l'équation suivante :

$$\text{Nouvelle dose de GD-sirolimus} = \text{dose actuelle} \times (\text{concentration cible} / \text{concentration actuelle})$$

Une dose de charge devrait être envisagée en plus d'un ajustement posologique quand il est nécessaire d'augmenter considérablement les concentrations minimales de sirolimus :

$$\text{Dose de charge de GD-sirolimus} = 3 \times (\text{nouvelle dose d'entretien} - \text{dose d'entretien actuelle})$$

La dose quotidienne de GD-sirolimus ne doit pas dépasser 40 mg. Si l'ajout d'une dose de charge devait porter la dose quotidienne à plus de 40 mg, la dose de charge devrait être répartie sur 2 jours. La concentration minimale de sirolimus doit être mesurée au moins 3 ou 4 jours après la ou les dose(s) de charge.

4.4 Administration

Directives de dilution et d'administration de la solution orale GD-sirolimus

Utiliser la seringue ambrée pour prélever la quantité prescrite de GD-sirolimus dans le flacon. Vider la seringue dans un contenant de verre ou de plastique renfermant au moins 2 onces (¼ de tasse, 60 mL) d'eau ou de jus d'orange. Aucun autre liquide, y compris le jus de pamplemousse, ne doit servir à la dilution. Brasser vigoureusement et boire immédiatement. Ajouter dans le contenant au moins 4 onces (½ tasse, 120 mL) d'eau ou de jus d'orange, brasser vigoureusement et boire immédiatement.

La solution orale GD-sirolimus contient du polysorbate 80, qui augmente le taux d'extraction du phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP) du matériel en polychlorure de vinyle (PVC). Ce phénomène doit être pris en considération durant la préparation et l'administration de la solution orale GD-sirolimus. Il est important de suivre strictement les recommandations de cette section.

Directives d'administration des comprimés GD-sirolimus

Les comprimés GD-sirolimus doivent être pris uniquement avec du jus d'orange ou de l'eau. Les comprimés GD-sirolimus ne doivent jamais être pris avec du jus de pamplemousse.

4.5 Dose omise

Une dose oubliée doit être prise dès que l'on s'en aperçoit, mais pas moins de quatre heures avant la dose suivante de cyclosporine. Le médicament peut par la suite être pris comme d'habitude. Lorsqu'une dose a été oubliée complètement, il ne faut jamais prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

On possède peu de données sur le surdosage. En général, les effets indésirables d'une surdose de sirolimus sont compatibles avec ceux qui sont énumérés dans la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES. Au cours des essais cliniques, deux ingestions accidentelles (de 120 et 150 mg) de sirolimus (solution orale de sirolimus) se sont produites. Le sujet ayant ingéré 150 mg a connu un épisode transitoire de fibrillation auriculaire, tandis que l'autre n'a subi aucun effet indésirable. L'application des mesures générales de maintien des fonctions vitales devrait suivre tous les cas de surdosage. Compte tenu de sa faible solubilité en milieu aqueux et de son importante fixation aux érythrocytes et aux protéines plasmiques, le sirolimus ne devrait pas être dialysable.

Chez la souris et le rat, la DL₅₀ orale aiguë a été évaluée à plus de 800 mg/kg.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Solution : 1 mg/mL	Phosal 50 PG® (palmitate d'ascorbyle, éthanol, phosphatidylcholine, propylèneglycol, acides gras d'huile de soja et mono- et diglycérides de tournesol) et polysorbate 80 NF.
Orale	Comprimés : 1 mg, 2 mg et 5 mg	Sulfate de calcium anhydre NF, cire de carnauba NF, monooléate de glycéryle, lactose monohydraté NF, stéarate de magnésium NF, cellulose microcristalline NF, vernis pharmaceutique NF, poloxamère 188, polyéthylèneglycol 8000 en poudre NF, polyéthylèneglycol type 20 000, polyvidone USP, vitamine E (<i>dl alpha</i> -tocophérol), saccharose NF, talc USP, dioxyde de titane USP et encre. De plus, les comprimés de 2 mg contiennent de l'oxyde de fer NF brun (n° 70) et de l'oxyde de fer NF jaune (n° 10); les comprimés de 5 mg contiennent de l'oxyde de fer NF brun (n° 75) et de l'oxyde de fer NF jaune (n° 10).

Formes posologiques commercialisées

Solution orale

GD-sirolimus (solution orale de sirolimus) est présenté en concentration de 1 mg/mL sous la forme suivante :

- Flacons de verre ambré de 60 mL

Les flacons sont fournis avec un adaptateur pour seringue qui s'insère dans le col du flacon ainsi qu'avec 30 seringues ambrées à usage unique et 30 capuchons pour la prise des doses quotidiennes.

Comprimés

GD-sirolimus (comprimés de sirolimus) est présenté sous les formes suivantes :

- comprimés triangulaires blancs contenant 1 mg de sirolimus et portant la marque « GD-SIROLIMUS 1 mg » d'un côté;

- comprimés triangulaires de couleur jaune-beige contenant 2 mg de sirolimus et portant la marque « GD-SIROLIMUS 2 mg » d'un côté;
- comprimés triangulaires de couleur brun clair contenant 5 mg de sirolimus et portant la marque « GD-SIROLIMUS 5 mg » d'un côté.

Présentation des comprimés :

- Flacons de 100 comprimés.
- Boîtes à conditionnement unitaire de 100 comprimés (10 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

GD-sirolimus ne doit être administré que par voie orale.

GD-sirolimus a été approuvé pour être administré en association avec la cyclosporine (en liquide ou en micro-émulsion) et un corticostéroïde. L'efficacité et l'innocuité du sirolimus en association avec d'autres immunosuppresseurs que ceux-ci n'ont pas été démontrées.

Patients à risque élevé

Le retrait de la cyclosporine n'est pas recommandé chez les patients à risque élevé, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été suffisamment étudiées chez ces patients. On compte parmi ces patients ceux qui ont eu un rejet vasculaire ou un rejet aigu de grade III selon la classification de Banff avant le retrait de la cyclosporine, ceux qui nécessitent une dialyse ou dont la créatininémie est > 400 µmol/L (4,5 mg/dL), les patients de race noire, les patients qui reçoivent une nouvelle transplantation ou plusieurs organes, et ceux qui ont un pourcentage élevé d'anticorps réactifs. Il est recommandé d'utiliser GD-sirolimus en association avec la cyclosporine et un corticostéroïde pendant un an après la transplantation.

L'innocuité et l'efficacité de cette association n'ont pas été étudiées pendant plus d'un an chez les transplantés rénaux à risque élevé. C'est pourquoi, passé un an après la transplantation, tout ajustement du traitement immunosuppresseur doit être basé sur l'état clinique du patient ([voir 1 INDICATIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Œdème angioneurotique

L'administration concomitante de sirolimus et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) a donné lieu à des réactions évoquant un œdème angioneurotique. Des concentrations élevées de sirolimus (avec ou sans administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA) peuvent également potentialiser l'œdème angioneurotique. Dans certains cas, l'œdème angioneurotique s'est résolu après l'arrêt du sirolimus ou une réduction de sa dose.

Prophylaxie antimicrobienne

La prophylaxie contre le cytomégalovirus (CMV) est recommandée pendant 3 mois après la transplantation, surtout dans les cas de risque accru d'infection à CMV.

Des cas de pneumonie à *Pneumocystis carinii* ont été relevés chez des patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie prophylactique. Ainsi, il importe d'éviter cette forme de pneumonie en recourant à l'antibiothérapie prophylactique pertinente pendant 1 an après la transplantation.

Cancérogenèse et mutagenèse

Les personnes recevant plusieurs immunosuppresseurs de façon concomitante, y compris GD-sirolimus en association, présentent un risque accru d'apparition d'un lymphome ou d'un autre cancer, principalement au niveau de la peau. Le risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'emploi d'un agent précis. Il convient donc de prendre les précautions qui s'imposent dans les cas de risque accru de cancer de la peau : exposition limitée au soleil et aux rayons ultraviolets par le port de vêtements protecteurs et utilisation d'un écran solaire doté d'un facteur de protection élevé.

Voir aussi [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE– Toxicologie chronique; Carcinogénicité, Mutagenèse et Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

Appareil cardiovasculaire

Hyperlipidémie :

Des hausses de la cholestérolémie et de la triglycéridémie nécessitant un traitement peuvent survenir chez les patients traités par GD-sirolimus. Chez les patients qui présentent une hyperlipidémie, il faut soulever le rapport risques-bienfaits avant de mettre en route un traitement immunosuppresseur, y compris GD-sirolimus.

Interactions médicament-médicament

La coadministration de GD-sirolimus avec un inhibiteur puissant de la CYP3A4 ou de la P-glycoprotéine (P-gp) (comme le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, la télithromycine ou la clarithromycine) ou un inducteur puissant de la CYP3A4 ou de la P-gp (comme la rifampicine ou la rifabutine) n'est pas recommandée. Son administration avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la CYP3A4 ou de la P-gp fait respectivement augmenter ou diminuer la concentration de sirolimus dans le sang entier. En cas d'administration concomitante, un dosage fréquent du sirolimus dans le sang entier et des ajustements posologiques appropriés s'imposent pendant le traitement et une fois que l'autre agent cesse d'être administré.

L'administration concomitante de GD-sirolimus avec le létermovir peut faire augmenter la concentration plasmatique de GD-sirolimus. Il convient de mesurer souvent le taux sanguin de sirolimus pendant le traitement et une fois que le létermovir cesse d'être administré; la dose du sirolimus doit être ajustée, au besoin.

Des cas d'élévation de la concentration sanguine de sirolimus ont été signalés après l'utilisation concomitante de cannabidiol. La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante de cannabidiol et de GD-sirolimus. Surveiller de près les concentrations de sirolimus et l'apparition de tout effet indésirable évoquant une toxicité du sirolimus; un ajustement de la dose de sirolimus pourrait s'imposer (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Système sanguin et lymphatique

La prise de GD-sirolimus (et d'agents similaires) peut faire apparaître une leucopénie, dont la cause peut être liée directement à GD-sirolimus, à des médicaments administrés en concomitance, à une infection virale ou à l'association de quelques-uns de ces facteurs. En présence de leucopénie, la réduction de la dose de GD-sirolimus et/ou des autres immunosuppresseurs utilisés doit être envisagée.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Transplantation hépatique – Excès de mortalité, de perte du greffon et de thrombose de l'artère hépatique (TAH) : L'administration de sirolimus en association avec le tacrolimus a été associée à un excès de mortalité et de perte du greffon lors d'une étude portant sur les receveurs d'une première transplantation hépatique. Un grand nombre de ces patients présentaient des signes d'infection à leur décès ou peu avant. Dans le cadre de cette étude et d'une autre portant aussi sur des receveurs d'une première transplantation hépatique, l'administration de sirolimus en association avec la cyclosporine ou le tacrolimus a été associée à une augmentation du taux de TAH. Dans la plupart des cas, la TAH est survenue 30 jours ou moins après la transplantation et a donné lieu à la perte du greffon ou au décès du patient.

Insuffisance hépatique : Dans les cas de dysfonction hépatique, la clairance du sirolimus est nettement réduite par rapport à la normale. Par conséquent, on doit surveiller étroitement la concentration sanguine de GD-sirolimus et ajuster sa dose en fonction de sa concentration. Il n'est cependant pas nécessaire de modifier la dose de charge ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Système immunitaire

La suppression excessive du système immunitaire peut réduire la résistance aux infections opportunistes, à la septicémie et aux infections mortelles. On a relevé beaucoup plus de cas d'herpès des muqueuses chez les sujets traités avec 5 mg/jour de sirolimus que chez ceux qui avaient reçu d'autres traitements ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On a également signalé, chez certains sujets, l'activation d'infections virales latentes, y compris d'une néphropathie à virus BK et d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) causée par le virus JC. Ces infections se manifestent souvent chez les sujets très immunodéprimés et peuvent entraîner une maladie grave ou fatale. Il faut envisager une réduction de l'immunosuppression chez les patients qui présentent des signes de néphropathie à virus BK ou de LEMP.

Vaccins : Les immunosuppresseurs peuvent modifier la réponse aux vaccins ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Vaccins](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance des concentrations sanguines : Les concentrations minimales de sirolimus dans le sang entier doivent être surveillées chez les patients recevant GD-sirolimus avec suivi de la concentration. La surveillance est aussi nécessaire chez les patients susceptibles de le métaboliser différemment, dans les cas d'insuffisance hépatique, chez les enfants, pendant l'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs de la CYP3A4 ou de la P-glycoprotéine, ou encore lorsque l'administration de cyclosporine est considérablement changée ou interrompue. Il est recommandé de mesurer la concentration minimale 1 ou 2 semaines après avoir modifié la dose quotidienne totale de GD-sirolimus, quand les

patients passent de la solution aux comprimés, ou qu'ils passent d'un comprimé à un autre de teneur différente (1 mg, 2 mg ou 5 mg), pour confirmer que la concentration minimale se situe dans l'intervalle cible recommandé.

Dans le cadre des essais cliniques contrôlés comportant l'administration concomitante de cyclosporine (études 1 et 2), les concentrations minimales moyennes de sirolimus dans le sang entier jusqu'au 6^e mois après la transplantation, exprimées selon les valeurs d'un dosage chromatographique, étaient d'environ 7,2 ng/mL (intervalle [10^e-90^e centile] : 3,6-11 ng/mL) pour le groupe ayant reçu 2 mg/jour (n = 226) et de 14 ng/mL (intervalle [10^e-90^e centile] : 8,0-22 ng/mL) pour le groupe ayant reçu 5 mg/jour (n = 219; les résultats ont été obtenus au moyen d'un immunodosage de recherche, mais ils sont exprimés en valeurs équivalentes en chromatographie, calculées en supposant un biais de + 20 % pour l'immunodosage).

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé sur le retrait de la cyclosporine (étude 4), les concentrations minimales moyennes de sirolimus dans le sang entier entre le 4^e et le 12^e mois suivant la transplantation, exprimées selon les valeurs d'un dosage chromatographique, étaient d'environ 8,6 ng/mL (intervalle [10^e-90^e centile] : 5,2-12 ng/mL) dans le groupe sous traitement par sirolimus, la cyclosporine et un corticostéroïde (n = 205) et d'environ 19 ng/mL (intervalle [10^e-90^e centile] : 14-24 ng/mL) dans le groupe sous traitement d'entretien par le sirolimus après le retrait de la cyclosporine (n = 201). Au 60^e mois, la concentration minimale moyenne de sirolimus dans le sang entier s'était stabilisée à 8,6 ng/mL (intervalle [10^e-90^e centile] : 5,0-12 ng/mL) dans le groupe sous sirolimus, la cyclosporine et un corticostéroïde (n = 71). Dans le groupe du retrait de la cyclosporine (n = 104), au 60^e mois, la concentration minimale moyenne de sirolimus dans le sang entier avait descendu à 15 ng/mL (intervalle [10^e-90^e centile] : 9,4-19 ng/mL).

Dans le cadre d'un essai clinique avec suivi de la concentration, mené auprès de patients adultes à risque élevé (étude 5), la concentration minimale moyenne de sirolimus dans le sang entier du 9^e au 12^e mois après la transplantation, mesurée par chromatographie, était de 11,2 ng/mL (intervalle [10^e-90^e centile] : 6,8–15,9 ng/mL, n = 127) et celle de cyclosporine dans le sang entier était de 133 ng/mL (intervalle [10^e-90^e centile] : 54–215 ng/mL).

Les résultats des dosages peuvent être différents selon qu'il s'agit d'un immunodosage ou non. Les méthodes chromatographiques [chromatographie liquide haute performance avec détection par rayons ultraviolets (HPLC UV) ou chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)] donnent des résultats qui sont en moyenne à peu près 20 % (extrêmes : 10-29 %) plus faibles que ceux des immunodosages dans le sang entier. L'intervalle recommandé pour la concentration minimale de sirolimus en 24 heures est basé sur des méthodes chromatographiques. Plusieurs méthodes de dosage ont servi à mesurer la concentration de sirolimus dans le sang entier. À l'heure actuelle, en pratique courante, on se sert aussi bien de méthodes chromatographiques que d'immunodosages pour mesurer la concentration sanguine de sirolimus. Les valeurs obtenues avec ces différentes méthodes ne sont pas interchangeables. L'intervalle cible doit être adapté en fonction de la méthode utilisée pour déterminer la concentration minimale de sirolimus. Pour une discussion sur diverses méthodes de dosage, se reporter à *Clinical Therapeutics* 2000; 22 Suppl B :B1-B132. Étant donné que les résultats dépendent aussi du laboratoire, il faut connaître la méthode utilisée par le laboratoire en question pour ajuster la dose en fonction de l'écart thérapeutique cible.

Lipides : L'emploi de GD-sirolimus peut donner lieu à des hausses de la cholestérolémie et de la triglycéridémie susceptibles de nécessiter un traitement. Une hyperlipidémie doit être recherchée chez

les patients. Lors des études 1 et 2, on a observé des taux élevés de triglycérides à jeun (> 11,3 mmol/L [1 000 mg/dL]) chez 0,8 % des sujets ayant reçu 2 mg/jour de sirolimus et chez 3 % des sujets ayant reçu 5 mg/jour du même agent. L'évaluation régulière de la triglycéridémie devrait faire partie des tests systématiques à effectuer après la transplantation, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de dyslipidémie. L'élévation des taux de triglycérides peut être corrigée par un traitement médical adéquat, une réduction de la dose ou, dans le cas des élévations sévères, par l'interruption du traitement par sirolimus.

Durant l'étude 4, avant la randomisation, la triglycéridémie et la cholestérolémie moyennes à jeun ont augmenté rapidement après l'administration de sirolimus et ont atteint leur maximum au 2^e mois, le taux moyen de cholestérol étant > 6,2 mmol/L (240 mg/dL) et celui des triglycérides étant > 2,8 mmol/L (250 mg/dL). Après 3 ans de traitement par sirolimus, le taux de cholestérol moyen à jeun est resté plus élevé dans le groupe du retrait de la cyclosporine (5,9 par rapport à 6,3 mmol/L; $p = 0,059$) alors que les taux de cholestérol HDL, de cholestérol LDL et de triglycérides étaient similaires dans les deux groupes.

Appareil locomoteur

Rhabdomyolyse : Pendant les essais cliniques, l'administration concomitante de sirolimus et d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou d'un fibrate a été bien tolérée. Durant un traitement par GD-sirolimus, avec ou sans cyclosporine, le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive visant à détecter une élévation éventuelle des lipides, et si le patient reçoit un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate, il faut rechercher une rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables décrits dans la monographie du ou des produits concomitants.

Considérations périopératoires

Des études in vitro ont démontré que les inhibiteurs de la mTOR comme le sirolimus inhibaient la production de certains facteurs de croissance susceptibles d'influencer l'angiogenèse, la prolifération de fibroblastes et la perméabilité vasculaire, ce qui pourrait entraîner une altération ou un retard de cicatrisation ou une accumulation de liquide.

Altération de la cicatrisation de plaies : Des études ont démontré que, par comparaison avec d'autres traitements immunosuppresseurs, ceux qui comprenaient le sirolimus étaient associés à une nette augmentation de l'incidence de complications reliées à la cicatrisation de plaies, telles que désunion des sutures d'une plaie, éventration postopératoire, rupture d'anastomose et lymphocèle (*voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Peau et annexes](#)*). Après une opération, il faut prendre plus de mesures contre ces complications.

Accumulation de liquide : L'administration de sirolimus est associée à une augmentation de l'incidence d'accumulation de liquide, se traduisant par exemple par un œdème périphérique, un lymphœdème, un épanchement pleural ou un épanchement péricardique (susceptible d'être important sur le plan hémodynamique chez un enfant ou un adulte).

Fonction rénale

Les patients sous cyclosporine et sirolimus ont présenté des taux sériques de créatinine plus élevés, des taux de filtration glomérulaire plus faibles et un déclin de la fonction rénale plus rapide que les patients sous cyclosporine et placebo ou cyclosporine et azathioprine (études 1 et 2) ou ceux dont le traitement par le sirolimus était poursuivi après le retrait de la cyclosporine (traitement d'entretien par le sirolimus : étude 4). Dans le cadre de l'étude sur le traitement d'entretien par le sirolimus, qui a

comparé un traitement par le sirolimus, la cyclosporine et un stéroïde à un traitement comportant le retrait de la cyclosporine de 2 à 4 mois après la transplantation, les sujets qui ont continué à prendre de la cyclosporine présentaient des taux sériques de créatinine nettement plus élevés et des taux de filtration glomérulaire nettement plus faibles du 12^e au 60^e mois après la transplantation, de même qu'un taux de survie du greffon nettement plus faible au 48^e mois, moment auquel le promoteur a décidé de mettre fin au traitement assigné dans le groupe sous sirolimus et cyclosporine. Quand le protocole a été modifié, tous les sujets avaient participé à l'étude pendant au moins 48 mois et certains y avaient participé pendant la durée complète de 60 mois. Chez les patients à risque immunologique faible ou modéré, la poursuite du traitement d'association par le sirolimus et la cyclosporine pendant plus de 4 mois après la transplantation ne doit être envisagée que si les avantages l'emportent sur les risques de cette association pour le patient en question ([voir 14 ÉTUDES CLINIQUES – Traitement d'entretien par le sirolimus](#)).

Il faut surveiller de près la fonction rénale durant le traitement d'association par GD-sirolimus et la cyclosporine. Des ajustements appropriés du traitement immunosuppresseur, y compris l'arrêt du traitement par la cyclosporine ou par GD-sirolimus, ou les deux, doivent être envisagés si les taux sériques de créatinine sont élevés ou augmentent. La prudence est de mise quand le patient prend un autre médicament connu pour être néphrotoxique (comme un aminoside ou l'amphotéricine B).

Dans les cas de reprise retardée de fonction du greffon, GD-sirolimus est susceptible de retarder la récupération de la fonction rénale.

Protéinurie : Il est recommandé de mesurer périodiquement l'excrétion urinaire de protéines. Lors d'une étude évaluant la substitution du sirolimus à un inhibiteur de la calcineurine de 6 à 120 mois après une transplantation rénale, la substitution a été associée à une nette augmentation de l'excrétion urinaire de protéines. L'innocuité et l'efficacité de la substitution du sirolimus à un inhibiteur de la calcineurine dans le traitement d'entretien des transplantés rénaux n'ont pas été démontrées ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Administration de novo sans inhibiteur de la calcineurine : L'innocuité et l'efficacité de l'administration de novo de sirolimus, de mofétilmycophénolate et d'un corticostéroïde en association avec un traitement d'induction par anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2 (IL-2) n'ayant pas été établies, ce traitement n'est pas recommandé chez les receveurs d'une première transplantation rénale ([voir 14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Syndrome hémolytique et urémique (SHU), purpura thrombocytopenique thrombotique (PTT) et microangiopathie thrombotique (MAT) : L'administration concomitante de sirolimus et d'un inhibiteur de la calcineurine augmente peut-être le risque que ce dernier provoque un SHU, un PTT ou une MAT.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

[Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie chronique – Carcinogénicité, Mutagenèse et Toxicologie pour la reproduction et le développement.](#)

Appareil respiratoire

Transplantation pulmonaire – Déhiscence de l'anastomose bronchique : Des cas, souvent mortels, de déhiscence de l'anastomose bronchique ont été constatés chez des patients qui avaient reçu une

première transplantation pulmonaire et qui étaient traités par le sirolimus dans le cadre de leur traitement immunosuppresseur.

Pneumopathie interstitielle : Des pneumopathies interstitielles [y compris des pneumopathies inflammatoires et, peu fréquemment, des bronchiolites oblitérantes avec pneumonie en voie d'organisation (BOOP) et des fibroses pulmonaires], parfois mortelles, sans cause infectieuse identifiée sont survenues chez des patients recevant des immunosuppresseurs, dont le sirolimus. Dans certains cas, la pneumopathie interstitielle a régressé après la cessation du sirolimus ou une réduction de sa dose. Le risque augmente peut-être de pair avec la concentration minimale de sirolimus.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Comme le sirolimus est embryotoxique et fœtotoxique chez le rat en doses de 0,1 mg/kg ou plus (soit environ 1,4 fois la dose maximale recommandée pour l'humain [DMRH]), il peut avoir des effets néfastes sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Dans des études animales, ces toxicités se sont manifestées par des décès et un faible poids fœtal (associé à un retard du développement osseux). Cependant, aucune tératogenèse n'a été observée. On n'a noté aucun effet sur le développement des lapins après administration de la dose toxique de 0,05 mg/kg (soit environ 0,7 fois la DMRH) à la mère.

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été effectuée sur l'administration de sirolimus à des femmes enceintes. Par conséquent, l'emploi de GD-sirolimus durant la grossesse ne devrait être envisagé que si les avantages potentiels priment le risque pour l'embryon ou le fœtus.

Un moyen contraceptif efficace doit être utilisé avant l'instauration du traitement par GD-sirolimus, au cours de ce dernier et pendant les 12 semaines suivant l'interruption du traitement.

National Transplantation Pregnancy Registry : Registre établi pour surveiller l'issue de la grossesse des femmes enceintes exposées au sirolimus. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes en composant le 1-215-599-2078 ou le numéro sans frais 1-877-955-6877.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Femmes qui allaitent : Des études ont révélé que le sirolimus est excrété dans le lait des rates. On ignore toutefois s'il est excrété dans le lait maternel. Il faudrait donc soit mettre fin à l'allaitement naturel, soit interrompre le traitement, en fondant la décision sur l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 13 ans) : L'innocuité et l'efficacité du sirolimus n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 13 ans; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

Les données d'un essai clinique contrôlé sur l'innocuité et l'efficacité observées chez des receveurs de greffe rénale de moins de 18 ans considérés comme présentant un risque immunologique élevé (c'est-à-dire qu'ils avaient connu au moins un épisode de rejet aigu ou qu'ils étaient atteints de néphropathie chronique de l'allogreffe) ne viennent pas appuyer l'administration continue de solution orale ou de

comprimés de sirolimus en association avec un inhibiteur de la calcineurine et un corticostéroïde, car ces protocoles immunosuppresseurs étaient associés à un risque accru d'anomalies des lipides et de détérioration de la fonction rénale, sans amélioration des taux de rejet aigu, de survie du greffon ou de survie du patient.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) : La population étudiée dans le cadre d'essais cliniques sur le sirolimus ne comprenait pas suffisamment de personnes de 65 ans ou plus pour qu'on détermine si l'efficacité et l'innocuité du médicament sont différentes dans ce groupe d'âge. Si l'on part du fait que la clairance sanguine diminue de façon linéaire avec l'âge, il faudrait songer à réduire la dose de GD-sirolimus chez les personnes de 65 ans ou plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

- L'immunosuppression peut entraîner une diminution de la résistance aux infections et la formation de lymphomes.
- Des cas d'entérococolite à *Clostridium difficile* ont été rapportés chez des patients recevant du sirolimus.
- Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, l'œdème angioneurotique, la dermatite exfoliative et des vascularites d'hypersensibilité, ont été associées à l'administration de sirolimus.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Traitement d'association par le sirolimus et la cyclosporine

Solution orale de sirolimus : L'incidence des effets indésirables a été évaluée dans le cadre de deux essais à répartition aléatoire, multicentriques, menés à double insu et contrôlés portant sur des transplantés rénaux (études 1 et 2) : 499 personnes ont reçu 2 mg/jour de sirolimus (solution orale de sirolimus), 477 autres ont reçu 5 mg/jour de solution orale de sirolimus, 160 ont reçu 2-3 mg/kg/jour d'azathioprine et 124 ont reçu un placebo. Tous les patients recevaient aussi de la cyclosporine et des corticostéroïdes.

Les effets indésirables qui se sont manifestés plus souvent, et ce, de façon significative, chez les sujets ayant reçu la solution orale de sirolimus que chez les sujets ayant reçu un placebo ou de l'azathioprine comprennent l'arthralgie, l'hirsutisme, la diarrhée, l'hypertension, l'hypokaliémie, la lymphocèle, l'œdème des membres, une éruption cutanée, la tachycardie et certaines infections. En général, les

effets indésirables reliés à l'administration de sirolimus dépendaient de sa dose ou de sa concentration. Dans les groupes traités par le sirolimus, selon la dose, on notait une élévation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie ainsi qu'une diminution des taux de plaquettes et d'hémoglobine.

Les données présentées par groupe dans le tableau 2 indiquent les effets indésirables survenus dans n'importe quel groupe avec une incidence $\geq 10\%$.

Tableau 2 – EFFETS INDÉSIRABLES DE FRÉQUENCE $\geq 10\%$ DANS UN GROUPE QUELCONQUE, LORS D'ESSAIS SUR LA PRÉVENTION DU REJET AIGU DE GREFFE RÉNALE (%) – ÉTUDES 1 ET 2 : 12 MOIS APRÈS LA TRANSPLANTATION^a

Appareil ou système	Solution orale de sirolimus 2 mg/jour		Solution orale de sirolimus 5 mg/jour		Azathioprine 2-3 mg/kg/jour	Placebo
	Étude 1 (n = 281)	Étude 2 (n = 218)	Étude 1 (n = 269)	Étude 2 (n = 208)	Étude 1 (n = 160)	Étude 2 (n = 124)
Organisme dans son ensemble						
Ballonnement abdominal	15	8	9	13	9	10
Douleur abdominale	20	26	24	31	22	23
Blessure accidentelle	8	11	9	8	9	10
Asthénie	27	17	32	23	23	19
Dorsalgies	13	20	21	15	19	17
Douleurs thoraciques	10	16	15	18	12	16
Frissons	7	5	8	12	2	8
Œdème facial	5	5	11	10	4	4
Fièvre	19	18	22	27	19	23
Céphalées	18	30	23	30	10	20
Lymphocèle	12	11	15	13	3	6
Surdosage	10	17	11	17	6	10
Douleur	19	29	25	23	20	21
Rejet du greffon	2	3	3	7	3	15
Appareil cardiovasculaire						
Hypertension	38	39	34	43	23	41
Tachycardie	10	10	12	12	4	4
Hypotension	3	4	8	4	10	6
Appareil digestif						
Constipation	25	34	30	34	34	28
Diarrhée	20	18	32	28	14	14
Dyspepsie	12	21	20	22	21	25
Résultats anormaux aux épreuves de fonction						
hépatique	9	7	11	11	9	7
Nausées	25	21	28	25	31	22
Vomissements	16	17	17	18	25	16
Système endocrinien						
15	15	20	20	12	15	
Sang et système lymphatique						
Anémie	21	18	31	28	22	14
Leucopénie	6	7	12	9	12	2
Ecchymoses	5	6	6	12	7	3

Tableau 2 – EFFETS INDÉSIRABLES DE FRÉQUENCE ≥ 10 % DANS UN GROUPE QUELCONQUE, LORS D’ESSAIS SUR LA PRÉVENTION DU REJET AIGU DE GREFFE RÉNALE (%) – ÉTUDES 1 ET 2 : 12 MOIS APRÈS LA TRANSPLANTATION^a

Appareil ou système	Solution orale de sirolimus		Solution orale de sirolimus		Azathioprine	Placebo
	2 mg/jour		5 mg/jour		2-3 mg/kg/jour	
Effet indésirable	Étude 1 (n = 281)	Étude 2 (n = 218)	Étude 1 (n = 269)	Étude 2 (n = 208)	Étude 1 (n = 160)	Étude 2 (n = 124)
Thrombocytopénie	10	12	18	24	7	3
Métabolisme et nutrition						
Augmentation du taux de créatinine	28	32	28	38	22	33
Œdème	20	17	14	14	15	7
Anomalies de la cicatrisation	8	7	10	12	4	6
Hypercholestérolémie	33	41	37	46	24	20
Hyperglycémie	13	11	16	14	13	10
Hyperkaliémie	13	14	10	12	19	23
Hyperlipémie	34	42	42	55	24	20
Hypokaliémie	12	7	17	15	9	6
Hypophosphatémie	16	14	21	17	18	18
Augmentation du taux de lactico-déshydrogénase	10	11	13	18	6	5
Œdème des membres	53	48	56	51	48	42
Gain pondéral	17	8	11	6	13	13
Appareil locomoteur						
Arthralgie	18	21	23	25	13	15
Système nerveux						
Étourdissements	10	9	13	13	11	8
Hypoesthésie	5	7	7	10	6	5
Insomnie	10	10	20	11	13	8
Tremblements	23	17	26	17	18	11
Paresthésie	7	10	8	9	4	6
Appareil respiratoire						
Toux accrue	14	8	16	15	13	17
Dyspnée	17	20	22	24	14	23
Épistaxis	4	4	6	11	< 1	0
Anomalie pulmonaire révélée à l’examen physique	9	13	11	11	5	12
Rhinite	12	11	14	13	8	8
Peau et annexes						
Acné	25	19	19	19	11	14
Éruption	10	5	9	15	2	5
Hirsutisme	5	8	12	8	3	8
Organes des sens						
Troubles de la vision	9	8	11	12	8	6
Appareil génito-urinaire						
Dysurie	9	10	13	17	10	6
Hématurie	11	14	15	17	13	9
Oligurie	5	4	4	7	6	10

Tableau 2 – EFFETS INDÉSIRABLES DE FRÉQUENCE ≥ 10 % DANS UN GROUPE QUELCONQUE, LORS D’ESSAIS SUR LA PRÉVENTION DU REJET AIGU DE GREFFE RÉNALE (%) – ÉTUDES 1 ET 2 : 12 MOIS APRÈS LA TRANSPLANTATION^a

Appareil ou système	Solution orale de sirolimus		Solution orale de sirolimus		Azathioprine	Placebo
	2 mg/jour		5 mg/jour		2-3 mg/kg/jour	
Effet indésirable	Étude 1 (n = 281)	Étude 2 (n = 218)	Étude 1 (n = 269)	Étude 2 (n = 208)	Étude 1 (n = 160)	Étude 2 (n = 124)
Nécrose des tubules rénaux	9	9	10	10	7	4
Manifestation associée à divers facteurs	41	37	42	40	34	35
Réaction locale à une intervention	40	37	42	40	34	34

a. Tous les patients des études 1 et 2 recevaient de la cyclosporine et des corticostéroïdes.

Le tableau 3 fournit un résumé de l’incidence (après six mois) d’infections opportunistes ou courantes, liées à la transplantation et d’une importance clinique dans tous les groupes de traitement des études 1 et 2. On n’a noté aucune différence significative quant aux taux d’incidence entre les groupes, sauf pour ce qui est des infections des muqueuses au virus *Herpes simplex*; cette infection était beaucoup plus fréquente chez les sujets recevant 5 mg/jour de sirolimus.

Tableau 3 – INCIDENCE (%) DE CERTAINES INFECTIONS IMPORTANTES SUR LE PLAN CLINIQUE LORS D’ESSAIS VISANT LA PRÉVENTION DU REJET AIGU D’UN GREFFON RÉNAL^{a, b} – ÉTUDES 1 ET 2

Infection	Sirolimus 2 mg/jour (n = 511)	Sirolimus 5 mg/jour (n = 493)	Azathioprine 2-3 mg/kg/jour (n = 161)	Placebo (n = 130)
Septicémie	6,3	6,7	3,7	6,9
Infection à CMV (disséminée)	2,9	4,1	3,7	5,4
Infection à CMV (invasion tissulaire)	0,4	1,0	1,2	0,8
Pneumonie	2,5	4,3	1,2	3,9
Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i>	0,4	0	0	0
Herpès	5,3	12,2	3,7	6,2
Zona	1,8	2,2	1,9	3,1
Infection des voies urinaires/pyélonéphrite	19,8	23,1	23	21,5
Infection des plaies	6,5	8,3	5,0	6,9
Virus Epstein-Barr	0,6	0,6	0	0

a. Analyse effectuée chez les populations qu’on avait l’intention de traiter.

b. Tous les patients des études 1 et 2 recevaient de la cyclosporine et des corticostéroïdes.

Le tableau 4 fournit un résumé de l'incidence des cancers signalés dans les études 1 et 2. Douze mois après la transplantation, on notait une très faible incidence de cancer, et il n'existait pas de différence significative entre les groupes traités.

Tableau 4 – INCIDENCE (%) DE CANCER (ÉTUDES 1 ET 2 COMBINÉES, 12 MOIS)

Cancer	Sirolimus 2 mg/jour (n = 511)	Sirolimus 5 mg/jour (n = 493)	Placebo (n = 130)	Azathioprine (n = 161)
Lymphome/TLCT ^{a,b}	0,4	1,4	0	0,6
Cutané (mélanome exclu) ^c	0,4	1,4	3,1	1,2
Autre	0,6	0,6	0	0

a. Lymphome/trouble lymphoprolifératif consécutif à la transplantation.

b. $p > 0,05$ dans tous les groupes traités.

c. $p < 0,05$, placebo vs le sirolimus (2 mg/jour).

Les effets indésirables suivants (énumérés par ordre alphabétique par appareil ou système) ont été associés à un taux d'incidence supérieur ou égal à 1 % chez les patients recevant le sirolimus en association avec la cyclosporine et un corticostéroïde :

En général, les effets indésirables reliés à l'administration de sirolimus dépendaient de sa dose ou de sa concentration.

Organisme dans son ensemble	Anomalies de la cicatrisation, douleurs pelviennes, fièvre, hernie, herpès, infections fongiques, virales et bactériennes (dues, par exemple, à des mycobactéries, au virus Epstein-Barr, au cytomégalovirus ou au virus de la varicelle et du zona), lymphocèle, malaise, œdème généralisé, œdème périphérique, résultats anormaux aux épreuves de laboratoire, sepsie, variation des taux hormonaux.
Appareil cardiovasculaire	Anomalie artérielle, cardiomégalie, hémorragie, hypervolémie, hypotension orthostatique, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, tachycardie, thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde), thrombophlébite, thrombose, trouble cardiovasculaire décelé à l'examen physique, trouble des vaisseaux périphériques, trouble vasculaire, vasodilatation.
Appareil digestif	Anorexie, augmentation de l'appétit, diarrhée, douleur abdominale, éructation, flatulences, gingivite, hyperplasie gingivale, iléus, œsophagite, stomatite, troubles rectaux, ulcération buccale.

Système endocrinien	Diabète sucré, glycosurie, syndrome de Cushing, troubles parathyroïdiens.
Sang et système lymphatique	Anémie, leucocytose, leucopénie, neutropénie, polyglobulie, purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique, thrombocytopénie.
Métabolisme et nutrition	Acidose, augmentation des taux d'ALT/SGPT, d'AST/SGOT, d'azote uréique du sang et d'urée, de créatine phosphokinase, de lactico-déshydrogénase (LDH) et de phosphatase alcaline, bilirubinémie, déshydratation, hypercalcémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie (hyperlipémie), hypocalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoprotéinémie, perte pondérale.
Appareil locomoteur	Arthralgie, crampes aux jambes, douleur osseuse, myalgie, ostéonécrose, ostéoporose, tétanie, troubles articulaires.
Système nerveux	Agitation, anxiété, confusion, dépression, hallucinations, hypertonie, hypoesthésie, hypotonie, nervosité, neuropathie, paresthésie péri-buccale, somnolence.
Appareil respiratoire	Asthme, atélectasie, épanchement pleural, épistaxis, hémoptysie, hoquet, hypoxie, œdème pulmonaire, pharyngite, pneumonie, pneumopathie inflammatoire, sinusite.
Peau et annexes	Acné, carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde, carcinome neuroendocrine cutané, éruptions cutanées, hypertrophie cutanée, néoplasme cutané bénin, prurit, sudation, trouble cutané, trouble unguéal, ulcère cutané.
Organes des sens	Acouphène, cataracte confirmée, conjonctivite, otalgie.
Appareil génito-urinaire	Albuminurie, anomalie urinaire, douleurs rénales, douleurs vésicales, anomalie fonctionnelle rénale, hydronéphrose, impuissance, incontinence urinaire, infection des voies urinaires, néphropathie toxique, nycturie, œdème scrotal, pollakiurie, protéinurie, pyélonéphrite, rétention urinaire, trouble testiculaire, trouble des voies urinaires, kystes ovariens, troubles menstruels (y compris l'aménorrhée et la ménorragie).

Comprimés de sirolimus

L'incidence des effets indésirables en 12 mois a été déterminée lors d'un essai à répartition aléatoire, contrôlé, multicentrique (étude 3) durant lequel 229 transplantés rénaux ont reçu la solution orale de sirolimus à raison de 2 mg une fois par jour et 228 patients ont reçu le comprimé de sirolimus à raison de 2 mg une fois par jour. Tous les patients recevaient aussi de la cyclosporine et des corticostéroïdes.

Les effets indésirables qui sont survenus dans un groupe ou dans l'autre de cette étude avec une incidence $\geq 10\%$ sont semblables à ceux qui sont apparus pendant les études 1 et 2. Ces effets indésirables ne présentaient pas de différence notable d'incidence entre les groupes de traitement (solution orale et comprimés) de l'étude 3, à l'exception de l'acné et de la pharyngite, qui ont été notées plus souvent dans le groupe de la solution orale, ainsi que des anomalies du bilan hépatique et des tremblements, qui ont été rapportés plus souvent dans le groupe du comprimé.

Les effets indésirables dont l'incidence était $\geq 3\%$ mais $< 10\%$ dans un groupe ou l'autre de l'étude 3 étaient semblables à ceux observés lors des études 1 et 2. Ces effets indésirables ne présentaient pas de différence notable d'incidence entre les groupes de traitement (solution orale et comprimés) de l'étude 3, à l'exception de l'hypertonie et de l'incontinence urinaire, qui ont été observées plus souvent dans le groupe ayant reçu la solution orale, ainsi que des cataractes, de l'acidose, de l'ascite et de la dysphagie, qui ont été constatées plus souvent dans le groupe ayant reçu des comprimés. C'est uniquement dans l'étude 3 que la ménorragie, la métrorragie et la polyurie sont survenues avec une incidence $\geq 3\%$ mais $< 10\%$.

Les infections opportunistes ou courantes liées à la transplantation et d'une importance clinique étaient les mêmes pour les trois études, et leurs incidences durant l'étude 3 étaient semblables à celles des études 1 et 2. Il n'y avait pas de différence significative d'incidence pour ces infections entre les groupes de la solution orale et du comprimé de l'étude 3.

Dans le cadre de l'étude 3, on avait enregistré deux cas de lymphome ou de trouble lymphoprolifératif dans le groupe ayant reçu la solution orale (0,8 %) et deux autres cas dans le groupe ayant reçu des comprimés (0,8 %). Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives et étaient similaires aux taux d'incidence observés lors des études 1 et 2.

Traitement d'entretien par le sirolimus : L'incidence des effets indésirables a été déterminée pendant 60 mois, lors d'un essai à répartition aléatoire, contrôlé, multicentrique, (étude 4) durant lequel 430 transplantés rénaux ont reçu le sirolimus, la cyclosporine et un corticostéroïde pendant 3 mois après la transplantation (période de prérandomisation). Ils ont été randomisés selon un rapport de 1:1 après 3 mois \pm 2 semaines pour cesser la cyclosporine (traitement d'entretien par le sirolimus) ou poursuivre le traitement par le sirolimus, la cyclosporine et un corticostéroïde. Le profil d'innocuité observé avant la randomisation (le début du retrait de la cyclosporine) était semblable à celui observé dans les groupes sous 2 mg de sirolimus des études 1, 2 et 3.

L'incidence des effets suivants a été plus élevée, et ce, de façon significative, chez les patients ayant cessé de prendre la cyclosporine dans le cadre de leur traitement immunosuppresseur après 3 mois \pm 2 semaines : élévation de l'AST/SGOT et élévation de l'ALT/SGPT, atteinte hépatique, hypokaliémie, thrombocytopenie, anomalies de la cicatrisation, acné, iléus et trouble articulaire. Par ailleurs, les patients qui ont continué à prendre du sirolimus et de la cyclosporine ont présenté une incidence significativement plus élevée des effets suivants : acidose, hypertension, toxicité de la cyclosporine,

élévation de la créatinine, anomalies fonctionnelles rénales, néphropathie toxique, œdème, hyperkaliémie, hyperuricémie, goutte, néoplasme bénin de la peau et hyperplasie gingivale. Les tensions artérielles systolique et diastolique moyennes se sont améliorées considérablement après le retrait de la cyclosporine.

L'incidence de zona 60 mois après la transplantation était plus faible, et ce, de façon significative, chez les patients recevant le sirolimus après le retrait de la cyclosporine que chez ceux sous traitement par le sirolimus et cyclosporine.

Le tableau 5 présente l'incidence des cancers constatée 60 mois après la transplantation, après le retrait de la cyclosporine. L'incidence des lymphomes ou des maladies lymphoprolifératives était similaire dans tous les groupes de traitement. L'incidence globale de cancer (basée sur le nombre de patients ayant eu un cancer ou plus) était plus faible chez les patients recevant le traitement d'entretien par le sirolimus que chez ceux sous traitement par le sirolimus et la cyclosporine (10,7 % vs 15,8 % respectivement, $p = 0,155$).

Tableau 5 – INCIDENCE (%) DE CANCER DANS L'ÉTUDE 4, 60 MOIS APRÈS LA TRANSPLANTATION^a

Cancer ^d	Sujets non randomisés ^b (n = 95)	Sirolimus plus cyclosporine ^c (n = 215)	Sirolimus après le retrait de la cyclosporine ^c (n = 215)
Lymphome/maladie lymphoproliférative	1,1	1,4	0,5
Cancer de la peau			
Cancer de la peau autre qu'un mélanome	5,3	8,8	7,0
Mélanome	0,0	0,5	0,5
Autre cancer	1,1	3,3	1,4

a. Ce tableau tient compte des patients qui ont abandonné prématurément le traitement.

b. Les patients recevaient le sirolimus, la cyclosporine et un corticostéroïde.

c. Les patients recevaient le sirolimus et un corticostéroïde.

d. Les patients peuvent figurer dans plus d'une catégorie.

Étude sur les patients à risque élevé : L'innocuité du traitement a été évaluée dans le cadre d'un essai contrôlé (étude 5) ([voir 14 ÉTUDES CLINIQUES](#)) regroupant 224 patients ayant reçu au moins une dose de sirolimus avec la cyclosporine. Dans l'ensemble, l'incidence et la nature des manifestations indésirables étaient similaires à celles observées pendant les études antérieures sur le sirolimus en association. L'incidence de cancer était de 1,3 % après 12 mois.

Le tableau 6 énumère les effets indésirables survenus à une incidence ≥ 10 %.

Tableau 6 – Nombre (%) de sujets de l'étude 5 ayant signalé un effet indésirable apparu pendant le traitement à une incidence ≥ 10 %

Appareil ou système ^a	SRL + CsA (n = 224)
Effet indésirable (terme privilégié)	
Organisme dans son ensemble	
Douleur abdominale	73 (32,6)
Asthénie	67 (29,9)
Dorsalgies	34 (15,2)
Douleurs thoraciques	36 (16,1)

Tableau 6 – Nombre (%) de sujets de l'étude 5 ayant signalé un effet indésirable apparu pendant le traitement à une incidence ≥ 10 %

Appareil ou système^a	SRL + CsA (n = 224)
Effet indésirable (terme privilégié)	
Frissons	28 (12,5)
Fièvre	93 (41,5)
Céphalées	57 (25,4)
Infection	48 (21,4)
Lymphocèle	61 (27,2)
Surdosage	32 (14,3)
Douleur	88 (39,3)
Appareil cardiovasculaire	
Constatation physique cardiovasculaire	24 (10,7)
Hypertension	130 (58,0)
Hypervolémie	38 (17,0)
Hypotension	43 (19,2)
Tachycardie	48 (21,4)
Appareil digestif	
Ballonnement abdominal	45 (20,1)
Anorexie	24 (10,7)
Constipation	75 (33,5)
Diarrhée	80 (35,7)
Dyspepsie	25 (11,2)
Résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique	31 (13,8)
Nausées	99 (44,2)
Vomissements	73 (32,6)
Système endocrinien	
Diabète	28 (12,5)
Sang et système lymphatique	
Anémie	137 (61,2)
Leucopénie	78 (34,8)
Thrombocytopénie	55 (24,6)
Métabolisme et nutrition	
Acidose	54 (24,1)
Augmentation du taux de créatinine	89 (39,7)
Œdème	59 (26,3)
Anomalies de la cicatrisation	49 (21,9)
Hypercholestérolémie	58 (25,9)
Hyperglycémie	65 (29,0)
Hyperkaliémie	71 (31,7)
Hyperlipémie	97 (43,3)
Hyperphosphatémie	23 (10,3)
Hypocalcémie	39 (17,4)
Hypokaliémie	53 (23,7)
Hypomagnésémie	50 (22,3)
Hypophosphatémie	78 (34,8)
Œdème des membres	156 (69,6)
Gain pondéral	45 (20,1)
Perte pondérale	24 (10,7)
Appareil locomoteur	
Arthralgie	47 (21,0)

Tableau 6 – Nombre (%) de sujets de l'étude 5 ayant signalé un effet indésirable apparu pendant le traitement à une incidence $\geq 10\%$

Appareil ou système^a	SRL + CsA
Effet indésirable (terme privilégié)	(n = 224)
Système nerveux	
Étourdissements	38 (17,0)
Insomnie	45 (20,1)
Tremblements	35 (15,6)
Appareil respiratoire	
Toux accrue	46 (20,5)
Dyspnée	75 (33,5)
Œdème pulmonaire	24 (10,7)
Pharyngite	35 (15,6)
Pneumonie	17 (7,6)
Anomalie pulmonaire à l'examen physique	42 (18,8)
Rhinite	49 (21,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	33 (14,7)
Peau et annexes	
Acné	42 (18,8)
Prurit	22 (9,8)
Appareil génito-urinaire	
Dysurie	40 (17,9)
Hématurie	49 (21,9)
Impuissance ^b	16 (12,7)
Nécrose des tubules rénaux	103 (46,0)
Pollakiurie	25 (11,2)
Trouble des voies urinaires	26 (11,6)
Infection des voies urinaires	67 (29,9)
Effet indésirable associé à divers facteurs et apparu pendant le traitement	
Réaction locale à une intervention	133 (59,4)

a. Un sujet peut avoir signalé 2 effets indésirables ou plus dans le même appareil ou système.

b. Manifestation reliée au sexe : le pourcentage est calculé avec le nombre d'hommes du groupe I (120) ou du groupe II (126) comme dénominateur,

Abréviations : CsA = cyclosporine; SRL = sirolimus.

L'innocuité et l'efficacité de la substitution du sirolimus à un inhibiteur de la calcineurine dans le traitement d'entretien des transplantés rénaux n'ont pas été démontrées. Dans le cadre d'une étude visant à évaluer (de 6 à 120 mois après la transplantation) l'innocuité et l'efficacité de la substitution du sirolimus (concentrations cibles de sirolimus de 12-20 ng/mL par dosage chromatographique) à des inhibiteurs de la calcineurine pour le traitement d'entretien de transplantés rénaux de 6 mois à 10 ans après la transplantation, on a mis fin au recrutement des patients (n = 90) dont le taux de filtration glomérulaire initial était inférieur à 40 mL/min. Dans ce sous-groupe, les patients sous sirolimus (n = 60, période médiane de 36 mois après la transplantation) présentaient un taux plus élevé d'effets indésirables graves, y compris pneumonie, rejet aigu, perte du greffon et décès.

Dans une étude évaluant l'innocuité et l'efficacité de la substitution de sirolimus au tacrolimus de 3 à 5 mois après une transplantation rénale, un taux plus élevé de rejet aigu et d'apparition de nouveaux cas de diabète a été observé après le passage au sirolimus (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

L'administration concomitante de sirolimus et d'un inhibiteur de la calcineurine augmente peut-être le risque que ce dernier provoque un syndrome hémolytique et urémique, un purpura thrombocytopénique thrombotique ou une microangiopathie thrombotique.

Dans les cas de reprise retardée de fonction du greffon, le sirolimus est susceptible de retarder la récupération de la fonction rénale ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité du traitement a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique contrôlé regroupant des transplantés rénaux de moins de 18 ans qui présentaient un risque immunologique élevé, c'est-à-dire qu'ils avaient connu au moins un épisode de rejet aigu de l'allogreffe ou qu'une biopsie rénale avait indiqué la présence d'une néphropathie chronique de l'allogreffe. L'administration de sirolimus en association avec un inhibiteur de la calcineurine et un corticostéroïde était associée à un risque accru de détérioration de la fonction rénale, d'anomalies lipidiques sériques (y compris une élévation du cholestérol et des triglycérides sériques) et d'infections des voies urinaires.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Parmi les effets indésirables moins fréquents se rangeaient la pancréatite, le lymphome ou le trouble lymphoprolifératif consécutif à la transplantation, la pancytopénie, le mélanome, la dermatite exfoliative ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), le syndrome néphrotique, les hémorragies pulmonaires et l'épanchement péricardique (susceptible d'être important sur le plan hémodynamique chez un enfant ou un adulte).

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Les effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques tiennent compte des anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Il est généralement admis que le taux de déclaration spontanée des effets indésirables d'un médicament après sa commercialisation sous-estime les risques associés à son administration.

Les effets indésirables suivants ont été signalés spontanément depuis la commercialisation du sirolimus. Un rapport de cause à effet entre le sirolimus et les effets signalés spontanément ne peut être exclu.

Organisme dans son ensemble : lymphœdème, tuberculose.

Appareil cardiovasculaire : épanchement péricardique (susceptible d'être important sur le plan hémodynamique chez un enfant ou un adulte).

Système digestif : Les cas d'ascite ont été fréquents. Des cas d'entéocolite à *Clostridium difficile* ont été rapportés chez des patients recevant du sirolimus.

Sang et système lymphatique : pancytopénie.

Troubles hépatobiliaires : Des cas d'hépatotoxicité ont été signalés, p. ex. une nécrose hépatique mortelle, associée à des concentrations minimales élevées (supérieures aux valeurs thérapeutiques) de sirolimus.

Système immunitaire : Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, l'œdème angioneurotique, la dermatite exfoliative et des vascularites d'hypersensibilité, ont été associées à l'administration de sirolimus ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Métabolisme et nutrition : Les cas d'accumulation de liquide ont été fréquents.

Appareil locomoteur : De la rhabdomyolyse a été signalée chez des patients recevant le sirolimus et un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, avec ou sans cyclosporine ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil locomoteur](#)).

Troubles du système nerveux : Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été signalés en lien avec l'emploi d'immunosuppresseurs, y compris le sirolimus.

Appareil respiratoire : Des pneumopathies interstitielles [y compris des pneumopathies inflammatoires et, peu fréquemment, des bronchiolites oblitérantes avec pneumonie en voie d'organisation (BOOP) et des fibroses pulmonaires], parfois mortelles, sans cause infectieuse identifiée sont survenues chez des patients recevant des immunosuppresseurs, dont le sirolimus. Dans certains cas, la pneumopathie interstitielle a régressé après la cessation du sirolimus ou une réduction de sa dose. Le risque augmente peut-être de pair avec la concentration minimale de sirolimus. Des cas d'hémorragie pulmonaire ont été constatés chez certains patients pendant l'administration de sirolimus. Une résolution ou une atténuation des symptômes a été observée après le retrait du sirolimus. Les cas d'épanchement pleural ont été fréquents. De rares cas de protéinose pulmonaire alvéolaire ont été signalés.

Peau et annexes : Une cicatrisation anormale, y compris des cas de séparation du fascia, d'éventration postopératoire et de rupture d'anastomose (p. ex. au niveau de la plaie, de vaisseaux ou des voies aériennes, urétérales ou biliaires), a été signalée après la transplantation.

Appareil génito-urinaire : Peu de cas d'azoospermie ont été signalés. L'azoospermie associée au sirolimus a régressé dans la plupart des cas après l'arrêt du traitement ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogénicité, Mutagenèse et Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). On a rapporté des cas de glomérulosclérose segmentaire et focale (fréquence inconnue).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- La coadministration de GD-sirolimus avec un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (comme le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, la télichromycine ou la clarithromycine) ou un inducteur puissant du CYP3A4 (comme la rifampicine ou la rifabutine) n'est pas recommandée ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le sirolimus est métabolisé en grande partie par l'isoenzyme CYP3A4 dans la paroi intestinale et le foie, et est expulsé des entérocytes de l'intestin grêle par la P-glycoprotéine, agissant comme une pompe d'efflux. Par conséquent, l'absorption du sirolimus et son élimination subséquente de la circulation générale peuvent être influencées par les médicaments qui influent sur ces protéines. Le tableau 7 fournit un résumé des effets potentiels de l'administration concomitante de médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques du sirolimus.

Tableau 7 – RATIO DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU SIROLIMUS APRÈS ADMINISTRATION CONCOMITANTE D'AGENTS SUSCEPTIBLES D'INTERAGIR

Population	Agent administré	Ratio des paramètres pharmacocinétiques du sirolimus ^{a,b}				
		t _{max}	C _{max}	t _{1/2}	SSC	Cl/F/PC
Sujets sains	Acyclovir	0,95	?	?	?	?
	Cyclosporine (micro-émulsion) (admin. simultanée) ^d	1,92	2,16	?	3,3	0,3
	Cyclosporine (micro-émulsion) (4 heures d'écart) ^d	1,58	1,37	1,1	1,8	0,56
	Cyclosporine (micro-émulsion) (admin. simultanée) ^e	0,7	6,12	0,93	2,48	0,4
	Cyclosporine (micro-émulsion) (4 heures d'écart) ^e	0,67	1,33	0,9	1,33	0,75
	Cyclosporine (micro-émulsion) (admin. simultanée) ^f	1,47	2,17	0,87	2,8	0,35
	Cyclosporine (micro-émulsion) (2 h après la dose de sirolimus) ^f	0,95	0,98	0,97	0,99	1,01
	Cyclosporine (micro-émulsion) (2 h avant la dose de sirolimus) ^f	1,47	2,26	0,87	2,4	0,42
	Digoxine	1,03	?	?	?	?
	Diltiazem	1,29	1,43	0,85	1,6	0,38
	Glyburide	?	?	?	?	?
	Kétoconazole	1,38	4,42	?	10,9	0,085
	Nifédipine	?	?	?	?	?
	Norgestrel/éthinyloestradiol	-	-	0,86	1,08	?
	Rifampicine	?	0,29	?	0,18	5,53
Post-greffe rénale	Sulfaméthoxazole/triméthopri me	?	?	-	?	-
Psoriasis	Cyclosporine liquide (admin. simultanée)	-	-	-	1,75 ^c	-

Tableau 7 – RATIO DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU SIROLIMUS APRÈS ADMINISTRATION CONCOMITANTE D'AGENTS SUSCEPTIBLES D'INTERAGIR

Population	Agent administré	Ratio des paramètres pharmacocinétiques du sirolimus ^{a,b}				
		t _{max}	C _{max}	t _{1/2}	SSC	Cl/F/PC
Cl/F/PC = clairance apparente d'une dose orale corrigée en fonction du poids corporel; C _{max} = concentration maximale; SSC = surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps; t _{1/2} = demi-vie; t _{max} = délai d'atteinte de la concentration maximale						
a. Ratio = (sirolimus + agent)/(sirolimus seul).						
b. □ = aucun changement statistiquement significatif.						
c. Ratio des concentrations minimales moyennes de sirolimus.						
d. 10 mg de sirolimus en solution orale, 300 mg de cyclosporine en micro-émulsion.						
e. 10 mg de sirolimus en comprimés; 300 mg de cyclosporine en micro-émulsion.						
f. Une dose de 5 mg de sirolimus en solution orale a été administrée simultanément, 2 heures avant ou 2 heures après une dose de 300 mg de cyclosporine en micro-émulsion.						

Les inhibiteurs de la CYP3A4 et de la P-glycoprotéine peuvent accroître les concentrations de sirolimus, tandis que les inducteurs de la CYP3A4 et de la P-glycoprotéine peuvent les diminuer. Quand un inhibiteur ou un inducteur puissants de la CYP3A4 ou de la P-glycoprotéine est indiqué, on doit envisager d'autres médicaments qui risquent moins d'inhiber ou d'induire la CYP3A4 ou la P-glycoprotéine.

La prudence s'impose lorsque des médicaments ou substances néphrotoxiques (p. ex. : le ganciclovir) ou métabolisés par la CYP3A4 sont administrés en concomitance avec GD-sirolimus.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou fibrates – Rhabdomyolyse : Pendant les essais cliniques, l'administration concomitante de sirolimus et d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou d'un fibrate a été bien tolérée. Durant un traitement par GD-sirolimus, avec ou sans cyclosporine, le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive visant à détecter une élévation éventuelle des lipides, et si le patient reçoit un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate, il faut rechercher une rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables décrits dans la monographie du ou des produits concomitants ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil locomoteur](#)).

Inhibiteurs de la calcineurine : Des cas de syndrome hémolytique et urémique, de purpura thrombocytopenique thrombotique et de microangiopathie thrombotique provoqués par un inhibiteur de la calcineurine ont été rapportés chez des patients recevant le sirolimus avec un inhibiteur de la calcineurine.

Vaccins : Les immunosuppresseurs peuvent modifier la réponse aux vaccins. Par conséquent, durant le traitement par GD-sirolimus, l'efficacité des vaccins pourrait être réduite. Tout vaccin composé d'agents vivants doit être évité, notamment le BCG et les vaccins antimorbillieux, antiourlien, antirubéoleux, antipoliomyélitique (à prise orale), anti-amaril, antivaricelleux et antityphoïque (TY21a).

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments apparaissant dans le tableau 8 est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (soit les médicaments qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 8 – INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT ÉTABLIES OU POSSIBLES

Nom du médicament	Réf	Effet	Commentaire clinique
Cannabidiol	É	À la suite de la coadministration de doses multiples de sirolimus et de cannabidiol, la C_{\min} médiane du sirolimus a augmenté de 5,1 ng/mL.	Surveiller de près les concentrations sanguines de sirolimus et l'apparition de tout effet indésirable évoquant une toxicité du sirolimus; un ajustement de la dose de sirolimus pourrait s'imposer.
Cyclosporine (micro-émulsion)	EC	L'administration de doses multiples décalées de sirolimus et de cyclosporine a diminué la clairance des doses orales de cyclosporine.	Si l'on se fie au schéma posologique établi lors d'essais cliniques de phase III, il est recommandé d'administrer GD-sirolimus 4 heures après la cyclosporine en micro-émulsion (Neoral®); il faut administrer des doses légèrement plus faibles de cyclosporine pour atteindre les concentrations cibles.
Diltiazem	EC	À la suite de la coadministration de solution orale de sirolimus (10 mg) et de diltiazem (120 mg), la C_{\max} , le t_{\max} et la SSC du sirolimus ont été multipliés respectivement par 1,4, 1,3 et 1,6. Le sirolimus n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques du diltiazem ou de ses principaux métabolites, le désacétyldiltiazem et le desméthyldiltiazem.	Il faut surveiller les concentrations de sirolimus; un ajustement posologique de GD-sirolimus pourrait se révéler nécessaire.
Érythromycine	EC	À la suite de la coadministration de doses multiples de sirolimus et d'érythromycine, la C_{\max} dans le sang entier, le t_{\max} et la SSC du sirolimus ont été multipliés respectivement par 4,4, 1,4 et 4,2 et la C_{\max} plasmatique, le t_{\max} et la SSC de l'érythromycine base ont été multipliés respectivement par 1,6, 1,3 et 1,7.	Il faut surveiller les concentrations de sirolimus et envisager, au besoin, de réduire les doses des deux médicaments.
Kétoconazole	EC	À la suite de la coadministration de doses multiples de sirolimus et de kétoconazole, la C_{\max} , le t_{\max} et la SSC du sirolimus ont été multipliés respectivement par 4,4, 1,4 et 10,9.	La coadministration de GD-sirolimus et de kétoconazole n'est pas recommandée. Le kétoconazole a modifié significativement la vitesse et l'importance de l'absorption du sirolimus ainsi que l'exposition à cet agent.
Létermovir	EC	À la suite de l'administration de doses multiples de létermovir, à raison d'un comprimé de 480 mg 1 fois par jour (du jour 1 au jour 16) avec un seul comprimé de 2 mg de sirolimus (au jour 8), la C_{\max} du sirolimus a été multipliée par 2,8, le t_{\max} a augmenté de 1,5 h et la SSC a été multipliée par 3,4.	Il convient de mesurer souvent le taux sanguin de sirolimus pendant le traitement et une fois que le létermovir cesse d'être administré; la dose du sirolimus doit être ajustée, au besoin.
Rifampicine	EC	Un prétraitement par la rifampicine, à raison de 600 mg par jour pendant 14 jours, a abaissé considérablement l'exposition au sirolimus par suite de l'administration d'une dose unique de 10 mg de solution orale de sirolimus.	La coadministration de GD-sirolimus et de rifampicine n'est pas recommandée.

Tableau 8 – INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT ÉTABLIES OU POSSIBLES

Nom du médicament	Réf	Effet	Commentaire clinique
Vérapamil	EC	À la suite de la coadministration de doses multiples de vérapamil et de solution orale de sirolimus, la C_{max} , le t_{max} et la SSC du sirolimus ont été multipliés respectivement par 2,3, 1,1 et 2,2; la C_{max} plasmatique et la SSC du S-vérapamil ont été multipliées par 1,5 et le t_{max} a été réduit de 24 %.	Il faut surveiller les concentrations de sirolimus et envisager, au besoin, de réduire les doses des deux médicaments.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique.

Autres inhibiteurs et inducteurs de la CYP3A4

Il faut faire preuve de prudence et surveiller la concentration sanguine de sirolimus lorsque des médicaments ou substances qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de la CYP3A4 sont administrés en concomitance avec GD-sirolimus. Outre les agents énumérés ci-dessus, les substances qui inhibent la CYP3A4 comprennent, entre autres :

- Inhibiteurs des canaux calciques : nifédipine.
- Antifongiques : clotrimazole, fluconazole.
- Antibiotiques : troléandomycine.
- Agents favorisant la motilité gastro-intestinale : cisapride, métoclopramide.
- Autres agents : bromocriptine, cimétidine, cyclosporine, danazol, inhibiteurs de la protéase (utilisés notamment dans le traitement du VIH, comme le ritonavir et l'indinavir, et de l'hépatite C, comme le bocéprévir et le télaprévir).
- Jus de pamplemousse.

Outre les agents énumérés ci-dessus, les substances qui induisent la CYP3A4 comprennent, entre autres :

- Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne.
- Antibiotiques : rifampine.

Cette liste n'est pas exhaustive.

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre, d'une part, le sirolimus et, d'autre part, l'acyclovir, l'atorvastatine, la digoxine, le glyburide, la nifédipine, le norgestrel (0,3 mg)/éthinyloestradiol (0,03 mg), la méthylprednisolone, le sulfaméthoxazole/triméthoprime ou le tacrolimus. Ils peuvent donc être administrés en concomitance sans ajustements posologiques.

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a porté sur d'autres agents susceptibles d'être administrés aux transplantés rénaux.

9.5 Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité du sirolimus est modifiée par la prise d'aliments en même temps que la solution orale ou les comprimés GD-sirolimus. Pour réduire les fluctuations de concentration sanguine, GD-sirolimus doit toujours être pris de la même façon, soit avec des aliments, soit sans aliments. Le jus de pamplemousse réduit le métabolisme des médicaments par la CYP3A4 et est susceptible de rehausser l'expulsion des médicaments des entérocytes de l'intestin grêle par la P-glycoprotéine. Il ne faut pas prendre de jus de pamplemousse avec des comprimés ou de la solution orale GD-sirolimus ni s'en servir pour diluer cette dernière.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) induit la CYP3A4 et la P-glycoprotéine. Comme le sirolimus est un substrat de la CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, il est possible que la consommation de millepertuis par un patient recevant GD-sirolimus fasse diminuer les concentrations de sirolimus dans le sang entier.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du sirolimus sur les résultats d'analyses de laboratoire cliniques courantes n'ont fait l'objet d'aucune étude.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le sirolimus est un immunosuppresseur puissant. Le sirolimus est une lactone macrocyclique produite par *Streptomyces hygroscopicus*. Il inhibe l'activation des lymphocytes T ainsi que leur prolifération consécutive à une stimulation par des antigènes et des cytokines (interleukines 2, 4, 7 et 15), grâce à un mécanisme distinct de celui des autres immunosuppresseurs. De plus, le sirolimus inhibe la formation d'anticorps. Dans les cellules, le sirolimus se lie à l'immunophiline appelée FKBP-12 (*FK Binding Protein-12*) pour former un complexe immunosuppresseur. Contrairement à ce qui se produit avec la cyclosporine et le tacrolimus, le complexe sirolimus-FKBP-12 n'a aucun effet sur l'activité de la calcineurine. Ce complexe se fixe plutôt à une protéine particulière qui régit le cycle cellulaire (la cible mammalienne de la rapamycine : mTOR) et en inhibe l'activation. La mTOR est une kinase jouant un rôle régulateur clé; son inhibition par le sirolimus entraîne une suppression de la prolifération des lymphocytes T due aux cytokines, ce qui empêche le passage de la phase G₁ à la phase S du cycle cellulaire.

10.2 Pharmacodynamie

In vitro, le sirolimus inhibe la prolifération des lymphocytes T, des lymphocytes B ainsi que des cellules du muscle lisse vasculaire et bronchique due aux cytokines et aux facteurs de croissance. Comme le sirolimus agit sur l'activation des lymphocytes grâce à un mécanisme différent, des stimuli d'activation non inhibés par la cyclosporine et le tacrolimus répondent au sirolimus. Le sirolimus agit également sur l'activation des lymphocytes B et sur la production d'anticorps. Ces effets contribuent aux propriétés immunosuppresseuses du sirolimus.

Le sirolimus prolonge la survie des allogreffons chez des animaux, allant des rongeurs aux primates, qu'il s'agisse d'organes pleins ou de cellules. Chez la souris, le sirolimus prolonge la survie du cœur, de la peau et des îlots de Langerhans transplantés. Il prévient également le rejet aigu du cœur, du rein, de l'intestin grêle et des greffons pancréatico-duodénaux chez le rat en installant une tolérance prolongée.

Chez le rat, le sirolimus inverse un rejet aigu en cours des allogreffons cardiaques, rénaux et pancréatiques; il supprime également le rejet suraigu de l'allogreffe cardiaque chez des hôtes présensibilisés. Le sirolimus prévient aussi le rejet aigu des allogreffes rénales chez le chien, le porc et le babouin, de même que le rejet des cellules des îlots de Langerhans chez le chien. Bien que, chez les animaux, la survie de l'allogreffe soit améliorée par une monothérapie au sirolimus, cet agent a un effet synergique avec la cyclosporine et se révèle efficace en association avec le tacrolimus.

Dans les cas de maladies auto-immunes chez les animaux, le sirolimus supprime les manifestations immunes associées au lupus érythémateux aigu disséminé, à l'arthrite induite par le collagène, au diabète auto-immun de type I, à la myocardite auto-immune, à l'encéphalomyélite allergique expérimentale, à la réaction du greffon contre l'hôte et à l'uvéorétinite auto-immune.

Chez les rongeurs et les primates, le sirolimus ralentit la progression du rejet chronique en réduisant la prolifération vasculaire intimale qui est caractéristique du rejet vasculaire chronique. Dans un modèle porcin de resténose coronarienne après angioplastie, le sirolimus réduit la réponse vasculaire proliférative consécutive à une agression mécanique des vaisseaux.

Les études réalisées auprès d'animaux ont montré que l'immunosuppression causée par le sirolimus est réversible.

Dans une étude multicentrique comparative, à répartition aléatoire et menée sans insu, dans laquelle des transplantés rénaux sont passés du tacrolimus au sirolimus de 3 à 5 mois après la transplantation ou ont poursuivi le traitement par le tacrolimus, aucune différence significative de la fonction rénale n'a été observée après 2 ans. Davantage d'effets indésirables (99,2 % vs 91,1 %, $p = 0,002$) et d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables (26,7 % vs 4,1 %, $p < 0,001$) ont été signalés dans le groupe qui est passé au sirolimus comparativement au groupe traité par le tacrolimus. Le taux d'incidence de rejet aigu confirmé par biopsie était plus élevé ($p = 0,020$) chez les patients sous sirolimus (11, 8,4 %) que chez les patients sous tacrolimus (2, 1,6 %) après 2 ans; dans le groupe sous sirolimus, la plupart des rejets étaient de gravité légère (8 rejets aigus confirmés par biopsie sur 9 [89 %] étaient liés aux cellules T et 2 rejets aigus confirmés par biopsie sur 4 [50 %] étaient liés aux anticorps). Les patients ayant subi un rejet lié à la fois aux anticorps et aux cellules T constaté au cours de la même biopsie ont compté pour un cas dans chacune des catégories. L'apparition de diabète, lequel était défini par la prise d'un traitement antidiabétique de tout genre pendant 30 jours ou plus ou pendant au moins 25 jours sans interruption (sans arrêt) après la répartition aléatoire, une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dL ou une glycémie non à jeun ≥ 200 mg/dL après la répartition aléatoire (18,3 % vs 5,6 %, $p = 0,025$), a été plus fréquente chez les patients qui sont passés au traitement par le sirolimus. Une incidence plus faible de carcinome épidermoïde a été observée dans le groupe sirolimus (0 % vs 4,9 %).

10.3 Pharmacocinétique

L'activité pharmacocinétique du sirolimus a été déterminée à la suite de l'administration orale chez des sujets sains, des enfants dialysés, des insuffisants hépatiques et des transplantés rénaux. Le sirolimus est rapidement absorbé et subit une importante transformation en sept métabolites principaux qui ne contribuent pas significativement à l'effet pharmacologique.

Absorption

Après administration de la solution orale de sirolimus, le sirolimus est rapidement absorbé, le délai d'atteinte de la concentration maximale (t_{max}) étant de une heure chez des sujets sains et de deux à trois heures chez des transplantés rénaux. En ce qui concerne le comprimé de sirolimus, le t_{max} du sirolimus est d'environ 3 heures après l'administration d'une seule dose à des sujets sains et celle de plusieurs doses à des transplantés rénaux. La disponibilité générale du sirolimus est d'environ 14 % après l'administration de solution orale de sirolimus. Sa biodisponibilité moyenne est environ 22 % plus élevée après l'administration du comprimé de sirolimus qu'après celle de la solution orale. Les comprimés oraux de sirolimus ne sont pas bioéquivalents à la solution orale, mais l'équivalence clinique a été démontrée pour la dose de 2 mg administrée pendant 12 mois à des receveurs d'allogreffe rénale. L'équivalence clinique a été mesurée par la fréquence du paramètre combiné (premier rejet aigu confirmé par biopsie, perte de greffon ou décès survenu durant les 3 mois suivant la transplantation) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES – Comprimés de sirolimus](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les concentrations de sirolimus sont proportionnelles à la dose entre 3 et 12 mg/m² après l'administration de solution orale de sirolimus à des transplantés rénaux stables et entre 5 et 40 mg après l'administration de comprimés de sirolimus à des sujets sains. À la suite d'administrations répétées à des transplantés rénaux stables, la concentration sanguine moyenne du sirolimus avait été multipliée par un facteur d'environ trois.

Des essais de bioéquivalence des comprimés de différents teneurs de sirolimus menés auprès de volontaires sains (n = 22) ont démontré que la C_{max} , la SSC_{0-72h} et la SSC_{0-inf} de doses de 10 mg de comprimés de 1 mg, de 2 mg et de 5 mg étaient équivalentes (voir [14.3 Études de biodisponibilité comparatives](#)).

Effets de l'ingestion d'aliments : Chez 22 volontaires sains recevant la solution orale de sirolimus, un petit-déjeuner à teneur élevée en gras (861,8 kcal, dont 54,9 % provenaient du gras) a modifié la biodisponibilité du sirolimus. Par rapport aux conditions de jeûne, on a observé une diminution de 34 % de la concentration sanguine maximale (C_{max}) de sirolimus, une augmentation de 3,5 fois du délai d'atteinte de la concentration maximale (t_{max}) et une augmentation de 35 % de l'exposition totale (SSC) au médicament. Les fluctuations de la biodisponibilité n'étaient pas importantes sur le plan clinique. Chez 24 volontaires sains recevant des comprimés de sirolimus, la consommation d'un repas à teneur élevée en gras a augmenté respectivement la C_{max} , le t_{max} et la SSC de 65 %, 32 % et 23 %. Un repas à teneur élevée en gras a donc entraîné des vitesses d'absorption différentes avec les deux présentations. L'importance de l'absorption n'a toutefois pas été modifiée. Les données d'un vaste essai à répartition aléatoire contrôlé, multicentrique comparant la solution orale aux comprimés de sirolimus ont confirmé le fait que la différence de vitesse d'absorption ne changeait pas l'efficacité du médicament.

Pour réduire les fluctuations, la solution orale et les comprimés de sirolimus doivent toujours être pris de la même façon, soit avec des aliments, soit sans aliments (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Des essais de bioéquivalence fondés sur la SSC et la C_{max} ont révélé que la prise de GD-sirolimus avec du jus d'orange est équivalente à la prise avec de l'eau. Par conséquent, l'eau et le jus d'orange peuvent être utilisés indifféremment pour la dilution de GD-sirolimus (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le jus de pamplemousse réduit le métabolisme des médicaments par la CYP3A4 et est susceptible de rehausser l'expulsion des médicaments des entérocytes de l'intestin grêle par la P-glycoprotéine. Il ne faut pas prendre de jus de pamplemousse avec les comprimés ou la solution orale de GD-sirolimus ni s'en servir pour diluer cette dernière.

Distribution

Après l'administration de la solution orale de sirolimus, le rapport moyen (\pm ÉT) concentration sanguine/concentration plasmatique du sirolimus s'est élevé à 36 (\pm 17,9) chez des receveurs stables d'allogreffe rénale, ce qui dénote une grande affinité du sirolimus pour les éléments figurés du sang. Le volume de distribution moyen ($V_{\text{éq}}/F$) du sirolimus en solution orale de sirolimus est de $12 \pm 7,52$ l/kg. Le sirolimus se lie en très grande partie (dans une proportion d'environ 92 %) aux protéines plasmatiques humaines. Chez l'homme, le sirolimus se lie principalement à l'albumine sérique (à 97 %), à l' α_1 -glycoprotéine acide ainsi qu'aux lipoprotéines.

Métabolisme

Le sirolimus sert de substrat au cytochrome P-450 IIIA4 (CYP3A4) et à la P-glycoprotéine. Il est principalement métabolisé par O-déméthylation, par hydroxylation ou par les deux mécanismes. Sept métabolites principaux (y compris les dérivés hydroxylé, déméthylé et hydroxydéméthylé) se retrouvent dans le sang entier. Certains de ces métabolites peuvent être détectés dans des échantillons de plasma, de selles et d'urine. Les conjugués glucuronés et sulfatés ne sont présents dans aucune des matrices biologiques. Les métabolites déméthylé et hydroxylé combinés sont responsables de ≤ 30 % de l'activité immunosuppressive in vitro du sirolimus.

Élimination

Après l'administration à des volontaires sains d'une dose unique de sirolimus en solution orale marqué au ^{14}C , on retrouve une partie importante (91 %) de la dose dans les selles et une faible proportion (2,2 %) dans l'urine.

La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination terminale moyenne (\pm ÉT) du sirolimus après l'administration de plusieurs doses de solution orale de sirolimus à des transplantés rénaux stables a été évaluée à 62 ± 16 heures.

Pharmacocinétique chez les transplantés rénaux

Traitement d'association par le sirolimus et la cyclosporine

Solution orale de sirolimus : Les paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm ÉT) pour la solution orale de sirolimus administrée quotidiennement en concomitance avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes chez des transplantés rénaux ont été déterminés un, trois et six mois après la transplantation (étude 1, voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). On n'a relevé aucune différence significative des paramètres, quel que soit le groupe traité ou le moment de l'évaluation. Les concentrations minimales de sirolimus dans le sang entier (moyenne \pm ÉT) étaient de $8,6 \pm 4,0$ ng/mL ($n = 226$) dans le groupe ayant reçu 2 mg/jour et de $17,3 \pm 7,4$ ng/mL ($n = 219$) dans le groupe ayant reçu 5 mg/jour. Les concentrations minimales de sirolimus dans le sang entier correspondaient significativement ($r^2 = 0,95$) à la $\text{SSC}_{\tau, \text{éq}}$. Le tableau 9 fournit un résumé de ces paramètres pharmacocinétiques du sirolimus.

Tableau 9 – PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU SIROLIMUS (MOYENNE ± ÉT) CHEZ DES TRANSPLANTÉS RÉNAUX (DOSES MULTIPLES DE LA SOLUTION ORALE)^{a,b}

n	Dose	C _{max,éq} ^c (ng/mL)	t _{max,éq} (h)	SSC _{τ,éq} ^c (ng•h/mL)	Cl/F ^d (mL/h/kg)
19	2 mg	12,2 ± 6,2	3,01 ± 2,40	158 ± 70	182 ± 72
23	5 mg	37,4 ± 21	1,84 ± 1,30	396 ± 193	221 ± 143

- a. Le sirolimus était administré quatre heures après la micro-émulsion de cyclosporine.
 b. Paramètres mesurés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).
 c. Ces paramètres sont normalisés en fonction de la dose aux fins de comparaison statistique.
 d. Cl/F = clairance de la dose orale.

Comprimés de sirolimus : Le tableau 10 résume les paramètres pharmacocinétiques du sirolimus qui ont été calculés après l'administration quotidienne de comprimés de sirolimus avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes à des transplantés rénaux, en fonction des données recueillies 1 et 3 mois après la transplantation (étude 3; voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 10 – PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU SIROLIMUS (MOYENNE ± ÉT) CHEZ DES TRANSPLANTÉS RÉNAUX (DOSES MULTIPLES DU COMPRIMÉ)^{a,b}

n	Dose (2 mg/jour)	C _{max,éq} ^c (ng/mL)	t _{max,éq} (h)	SSC _{τ,éq} ^c (ng•h/mL)	Cl/F ^d (mL/h/kg)
17	Solution orale	14,4 ± 5,3	2,12 ± 0,84	194 ± 78	173 ± 50
13	Comprimés	15,0 ± 4,9	3,46 ± 2,40	230 ± 67	139 ± 63

- a. Le sirolimus était administré quatre heures après la micro-émulsion de cyclosporine.
 b. Paramètres mesurés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).
 c. Ces paramètres sont normalisés en fonction de la dose aux fins de comparaison statistique.
 d. Cl/F = clairance de la dose orale.

Les concentrations minimales de sirolimus dans le sang entier (moyenne ± ÉT), mesurées par immunodosage, durant 6 mois de traitement à la dose de 2 mg sous forme de solution orale ou de comprimé, étaient respectivement de 8,9 ± 4,4 ng/mL (n = 172) ou de 9,5 ± 3,9 ng/mL (n = 179). Les concentrations minimales de sirolimus dans le sang entier mesurées par LC-MS/MS présentaient une corrélation significative (r² = 0,85) avec la SSC_{τ,éq}. Les concentrations minimales moyennes de sirolimus dans le sang entier observées chez les patients recevant le sirolimus sous forme de solution orale ou de comprimé, avec une dose de charge égale à trois fois la dose d'entretien, ont atteint l'état d'équilibre dans les 24 heures suivant le début du traitement.

Utilisation de sirolimus sans administration concomitante de cyclosporine

Le tableau 11 résume les doses moyennes de sirolimus et les concentrations minimales de sirolimus dans le sang entier notées avec l'administration quotidienne de comprimés de sirolimus en association avec de la cyclosporine ou après son retrait, chez des transplantés rénaux qui prenaient aussi des corticostéroïdes (étude 4; voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 11 – DOSE MOYENNE DE SIROLIMUS ET CONCENTRATION MINIMALE DE SIROLIMUS (MOYENNE ± ÉT) CHEZ DES TRANSPLANTÉS RÉNAUX, APRÈS L'ADMINISTRATION DE DOSES MULTIPLES DU COMPRIMÉ

	Sirolimus plus cyclosporine ^a	Sirolimus après le retrait de la cyclosporine ^a

Tableau 11 – DOSE MOYENNE DE SIROLIMUS ET CONCENTRATION MINIMALE DE SIROLIMUS (MOYENNE ± ÉT) CHEZ DES TRANSPLANTÉS RÉNAUX, APRÈS L'ADMINISTRATION DE DOSES MULTIPLES DU COMPRIMÉ

Dose de sirolimus (mg/jour)	Du 4 ^e au 12 ^e mois	2,1 ± 0,7	8,2 ± 4,2
	Du 12 ^e au 24 ^e mois	2,0 ± 0,8	6,4 ± 3,0
	Du 24 ^e au 36 ^e mois	2,0 ± 0,8	5,0 ± 2,5
	Du 36 ^e au 48 ^e mois	2,0 ± 0,8	4,8 ± 2,2
	Du 48 ^e au 60 ^e mois	2,1 ± 1,0	4,4 ± 2,0
C _{min} de sirolimus (ng/mL) ^b	Du 4 ^e au 12 ^e mois	10,7 ± 3,8	23,3 ± 5,0
	Du 12 ^e au 24 ^e mois	11,2 ± 4,1	22,5 ± 4,8
	Du 24 ^e au 36 ^e mois	11,4 ± 4,2	20,4 ± 5,4
	Du 36 ^e au 48 ^e mois	10,8 ± 3,7	19,4 ± 5,6
	Du 48 ^e au 60 ^e mois	10,7 ± 4,1	18,2 ± 5,3

a. 215 patients ont été randomisés dans chaque groupe.

b. Concentration mesurée par immunodosage ou concentration équivalente.

Le retrait de la cyclosporine et l'augmentation concomitante de la concentration minimale de sirolimus jusqu'à l'état d'équilibre a pris environ 6 semaines. Après le retrait de la cyclosporine, il a fallu augmenter la dose de sirolimus parce que la cyclosporine n'inhibait plus le métabolisme et le transport du sirolimus et parce que le traitement devait atteindre une concentration cible de sirolimus plus élevée.

Pharmacocinétique chez les patients à risque élevé

Le tableau 12 indique la dose moyenne de sirolimus et sa concentration minimale dans le sang entier après son administration quotidienne sous forme de comprimés avec la cyclosporine et un corticostéroïde à des transplantés rénaux à risque élevé (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 12 – DOSE MOYENNE DE SIROLIMUS ET CONCENTRATION MINIMALE DE SIROLIMUS (MOYENNE ± ÉT) CHEZ DES TRANSPLANTÉS RÉNAUX À RISQUE ÉLEVÉ, APRÈS L'ADMINISTRATION DE DOSES MULTIPLES DU COMPRIMÉ

	Sirolimus plus cyclosporine
Dose de sirolimus (mg/jour)	
Du 3 ^e au 6 ^e mois ^a	5,1 ± 2,4
Du 9 ^e au 12 ^e mois ^b	5,0 ± 2,3
C _{min} de sirolimus (ng/mL) ^c	
Du 3 ^e au 6 ^e mois	11,8 ± 4,2
Du 9 ^e au 12 ^e mois	11,2 ± 3,8

a. n = 109

b. n = 127

c. Concentration exprimée sous forme de résultat chromatographique.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (moins de 13 ans)

Des données pharmacocinétiques sur le sirolimus ont été recueillies dans le cadre d'essais menés chez des transplantés rénaux pédiatriques qui recevaient le sirolimus avec suivi de la concentration, la cyclosporine et un corticostéroïde. L'intervalle cible de la concentration minimale de sirolimus était de 10-20 ng/mL pour les 21 enfants recevant les comprimés et de 5-15 ng/mL pour le seul enfant recevant la solution orale. La dose moyenne (\pm écart type) était de $1,75 \pm 0,71$ mg/jour ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) chez les enfants de 6-11 ans (n = 8) et de $2,79 \pm 1,25$ mg/jour ($0,053 \pm 0,015$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²) chez ceux de 12-18 ans (n = 14). Au moment des prises de sang pour l'évaluation pharmacocinétique du sirolimus, la majorité (80 %) des enfants recevaient le sirolimus 16 heures après leur dose quotidienne de cyclosporine.

Tableau 13 – PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES (MOYENNE \pm ÉT) DU SIROLIMUS CHEZ DES TRANSPLANTÉS RÉNAUX PÉDIATRIQUES (SUIVI DE LA CONCENTRATION DE DOSES MULTIPLES)^{a,b}

Âge (ans)	n	Poids corporel (kg)	C _{max,éq} (ng/mL)	t _{max,éq} (h)	C _{min,éq} (ng/mL)	SSC _{t,éq} (ng•h/mL)	Cl/F ^c (mL/h/kg)	Cl/F ^c (L/h/m ²)
6-11	8	27 \pm 10	22,1 \pm 8,9	5,88 \pm 4,05	10,6 \pm 4,3	356 \pm 127	214 \pm 129	5,4 \pm 2,8
12-18	14	52 \pm 15	34,5 \pm 12,2	2,7 \pm 1,5	14,7 \pm 8,6	466 \pm 236	136 \pm 57	4,7 \pm 1,9

- Le sirolimus était administré avec la cyclosporine en solution orale modifiée (comme la solution orale Neoral) ou en capsules modifiées (comme les capsules de gélatine molle Neoral).
- Paramètres mesurés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).
- Clairance d'une dose orale, ajustée en fonction du poids corporel (kg) ou de la surface corporelle (m²).

Le tableau 14 illustre en résumé les données obtenues chez des enfants dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique et recevant le sirolimus en solution orale.

Tableau 14 – PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES (MOYENNE \pm ÉT) DU SIROLIMUS CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE – ÉTAT STABILISÉ PAR HÉMODIALYSE OU DIALYSE PÉRITONÉALE (DOSE UNIQUE DE 1, 3, 9 OU 15 mg/m²)

Âge (années)	n	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Cl/F/PC (mL/h/kg)
5-11	9	1,1 \pm 0,5	71 \pm 40	580 \pm 450
12-18	11	0,79 \pm 0,17	55 \pm 18	450 \pm 232

Personnes âgées (plus de 65 ans)

Une diminution de la Cl/F correspondant à environ 13 % par tranche de dix années de vie a été observée dans les études démographiques. Les études cliniques sur le sirolimus n'ont pas réuni suffisamment de patients de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent différemment des jeunes patients. Après l'administration de solution orale de sirolimus, les concentrations minimales de sirolimus mesurées chez 35 transplantés rénaux de plus de 65 ans étaient similaires à celles de 822 adultes de 18 à 65 ans. De même, l'administration de comprimés de sirolimus a donné des résultats similaires chez 12 transplantés rénaux de plus de 65 ans et 167 adultes de 18 à 65 ans.

Sexe

Les différences d'ordre pharmacocinétique liées au sexe sont relativement faibles. La clairance d'une dose orale de sirolimus en solution orale chez les hommes s'est révélée inférieure de 12 % à la clairance notée chez les femmes; on observait également une $t_{1/2}$ sensiblement plus longue chez les hommes que chez les femmes (respectivement 72,3 et 61,3 heures). Une tendance semblable de l'effet du sexe sur la clairance d'une dose orale et la $t_{1/2}$ du sirolimus a été observée après l'administration de comprimés de sirolimus. Il n'est pas recommandé d'adapter la dose en fonction du sexe.

Origine ethnique

Dans le cadre d'essais de phase 3 (Études 1 et 2) menés auprès d'une vaste population et portant sur le sirolimus et la cyclosporine (micro-émulsion, Neoral®), on n'a observé aucune différence marquée quant aux concentrations minimales moyennes de sirolimus ou aux SSC en fonction du temps chez les sujets de race noire (n = 139) ou autre (n = 724) durant les six mois suivant la transplantation, lorsque le sirolimus était administré à raison de 2 mg/jour et 5 mg/jour en solution orale. De même, après l'administration de comprimés de sirolimus (2 mg/jour) pendant 6 mois lors d'un essai de phase 3, les concentrations minimales moyennes de sirolimus n'étaient pas nettement différentes chez les sujets de race noire (n = 51) par rapport aux sujets d'autres races (n = 128). On dispose de peu d'information sur les sujets de race noire d'un essai de phase 3 (étude 4) qui ont pris le sirolimus après le retrait de la cyclosporine. Lors d'un essai de phase 2 dont les conditions étaient semblables à celles de l'étude 4, les concentrations minimales moyennes de sirolimus à dose normalisée mesurées pendant 12 mois dans le groupe témoin (2 mg/jour de sirolimus + cyclosporine) étaient nettement plus faibles (environ 31 %) chez les sujets de race noire (n = 17) que chez les sujets d'autres races (n = 72). Dans le groupe de traitement par le sirolimus (suivi de la concentration de 10-20 ng/mL) avec retrait de la cyclosporine, les concentrations minimales moyennes de sirolimus à dose normalisée mesurées pendant 12 mois étaient nettement plus faibles (environ 15 %) chez les sujets de race noire (n = 15) que chez les sujets d'autres races (n = 76).

Insuffisance hépatique

Le tableau 15 illustre la moyenne (\pm ÉT) des paramètres pharmacocinétiques du sirolimus suivant l'administration de sirolimus à des insuffisants hépatiques et à des sujets sains. Une dose unique de 15 mg de sirolimus en solution orale a été administrée à des sujets présentant une fonction hépatique normale ainsi qu'à des sujets présentant une dysfonction hépatique A (légère), B (modérée) ou C (sévère) selon la classification Child-Pugh (la dysfonction était primaire et non liée à une affection générale sous-jacente).

Tableau 15 – PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES (MOYENNE \pm ÉT) DU SIROLIMUS CHEZ 18 SUJETS SAINS ET CHEZ 18 PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE LÉGÈRE OU MODÉRÉE (DOSE UNIQUE DE 15 mg)

Population	$C_{\max, \text{éq}}^a$ (ng/mL)	t_{\max} (h)	SSC ₀₋₄ (ng•h/mL)	Cl/F (mL/h/kg)
Sujets sains	78,2 \pm 18,3	0,83 \pm 0,17	970 \pm 272	215 \pm 76
Insuffisants hépatiques	77,9 \pm 23,1	0,84 \pm 0,17	1567 \pm 616	144 \pm 62

a. Paramètre mesuré par LC-MS/MS.

Tableau 16 – PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES (MOYENNE ± ÉT) DU SIROLIMUS DANS LE SANG ENTIER CHEZ 9 SUJETS SAINS ET CHEZ 9 PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE SÉVÈRE (DOSE UNIQUE DE 15 mg)

Groupe ^a	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _½ (h)	SSC (ng•h/mL)	Cl/F (mL/h/kg)	V _{éq} /F (l/kg)	TMS (h)
Sujets sains	72,3 ± 16,6	0,78 ± 0,16	80,0 ± 5,4	838 ± 277	300 ± 66	34,5 ± 7,2	77,5 ± 6,4
Insuffisance hépatique sévère	56,2 ± 23,1	0,82 ± 0,17	214,5 ± 68,9	2597 ± 1092	98,1 ± 43,8	29,1 ± 12,9	280 ± 99
----- Valeur-p (ANOVA) -----							
	0,108	0,652	0,0001	0,0002	0,0001	0,286	0,0001

Abréviations : ANOVA = analyse de variance; Cl/F = clairance apparente d'une dose orale; C_{max} = concentration maximale; ÉT = écart type; SSC = surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps; t_{max} = délai d'atteinte de la concentration maximale; t_½ = demi-vie d'élimination terminale; TMS = temps moyen de séjour; V_{éq}/F = volume apparent de distribution d'une dose orale à l'équilibre.

a. Le sirolimus était administré sous forme de solution orale.

La valeur moyenne de la SSC et de la t_{1/2} était plus élevée dans le groupe atteint d'insuffisance hépatique, mais la Cl/F était plus faible dans ce groupe, par rapport au groupe de sujets sains. L'absorption du sirolimus n'a pas été réduite malgré l'affection hépatique, comme en témoigne l'absence de changement de la C_{max} et du t_{max}. La dose d'entretien initiale de sirolimus doit être réduite d'environ un tiers dans les cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée et d'environ une moitié dans les cas d'insuffisance hépatique sévère. En présence d'insuffisance hépatique, il est recommandé de surveiller la concentration minimale de sirolimus dans le sang entier. Toutefois, des troubles hépatiques de causes variées pourraient avoir des effets différents.

Insuffisance rénale

Le médicament et ses métabolites subissent une très faible excrétion rénale (2,2 %). Les paramètres pharmacocinétiques du sirolimus sont donc très similaires dans des populations diverses dont la fonction rénale varie de normale à nulle (patients dialysés).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver en lieu sûr hors de la portée des enfants.

Solution orale GD-sirolimus

Les flacons de solution orale GD-sirolimus doivent être conservés au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. GD-sirolimus est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du contenant. Une fois ouvert, le flacon doit être conservé au réfrigérateur, et son contenu doit être utilisé durant le mois qui suit. S'il n'est pas réfrigéré, le flacon entamé peut être conservé à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) pendant un maximum de 5 jours.

Une seringue ambrée et son capuchon sont fournis aux fins d'administration; le produit peut demeurer dans la seringue pendant au plus 24 heures à la température ambiante (maximum : 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Jeter la seringue après un usage. La solution diluée doit être bue immédiatement.

Il se peut que la solution GD-sirolimus d'un flacon devienne légèrement trouble lorsqu'elle est réfrigérée. Si c'est le cas, laisser le produit à la température ambiante et agiter doucement jusqu'à ce que la solution redevienne claire. La qualité du produit n'en est pas altérée.

Comprimés GD-sirolimus

Les comprimés GD-sirolimus doivent être conservés entre 15 et 30 °C. Distribuer dans un contenant opaque. Garder à l'abri de la lumière. GD-sirolimus est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du contenant.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Comme GD-sirolimus n'est pas absorbé par la peau, aucune précaution particulière n'est nécessaire. Toutefois, en cas de contact direct avec la peau ou une muqueuse, laver à fond avec de l'eau et du savon; rincer les yeux à l'eau claire.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

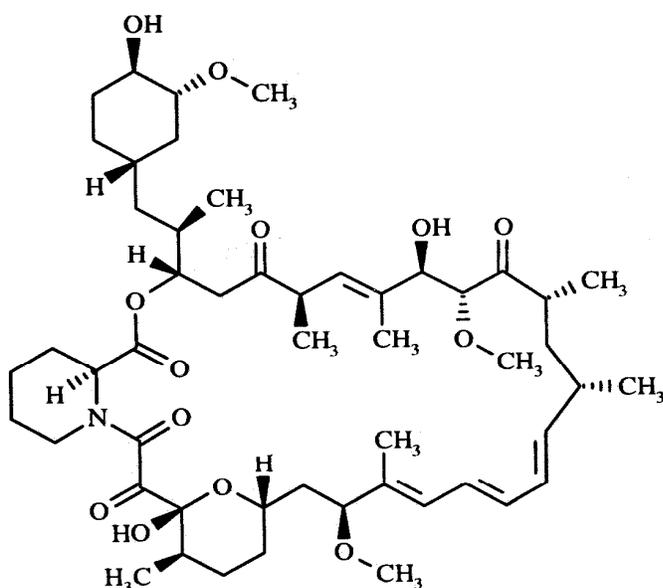
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Sirolimus

Nom chimique : (3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*, 34*aS*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34*a*-hexadécahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-méthoxycyclohexyl]-1-méthyléthyl]-10,21-diméthoxy-6,8,12,14,20,26-hexaméthyl-23,27-époxy-3*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4] oxazacyclohentacontine-1,5,11,28,29(4*H*,6*H*,31*H*)-pentone

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅₁H₇₉NO₁₃ (914,2 g/mol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Forme physique : Poudre d'un blanc pur ou légèrement teinté.

Solubilité : Non hydrosoluble, mais franchement soluble dans l'alcool benzylique, le chloroforme, l'acétone et l'acétonitrile. Vu que l'hydrosolubilité est aussi faible et constante pour un pH variant de 1 à 10, le coefficient de partage n-octanol/eau (CP) est aussi relativement constant (log CP = 4,02).

Point de fusion : 179-181 °C

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement d'association par le sirolimus et la cyclosporine (études 1, 2 et 3)

Solution orale de sirolimus : On a évalué l'innocuité et l'efficacité de la solution orale de sirolimus pour la prévention du rejet d'organes à la suite d'une transplantation rénale lors de deux essais à répartition

aléatoire, contrôlés, multicentriques et menés à double insu. On comparait deux doses de solution orale de sirolimus à l'azathioprine (étude 1) ou à un placebo (étude 2). Il est à noter que tous les sujets recevaient aussi de la cyclosporine et des corticostéroïdes. Il n'était permis de recourir à la thérapie d'induction par les anticorps antilymphocytaires dans aucune des deux études.

Comprimés de sirolimus : L'innocuité et l'efficacité de la solution orale et des comprimés de sirolimus dans la prévention du rejet d'organe après une transplantation rénale ont été comparées dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, contrôlé, multicentrique (étude 3). Cette étude a comparé une seule posologie de solution orale et de comprimés de sirolimus, en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes. Il n'était pas permis de recourir à la thérapie d'induction par les anticorps antilymphocytaires.

Utilisation de sirolimus sans administration concomitante de cyclosporine (étude 4)

Traitement d'entretien par le sirolimus : Un essai à répartition aléatoire, contrôlé, multicentrique (étude 4) avait pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement d'entretien par le sirolimus après le retrait de la cyclosporine, 3 mois \pm 2 semaines après une transplantation rénale. Cette étude a comparé les patients qui ont reçu continuellement le sirolimus, la cyclosporine et des corticostéroïdes aux patients qui ont reçu le même traitement pendant 3 mois suivant la transplantation (période avant la randomisation) et qui ont ensuite arrêté de prendre la cyclosporine. Les critères de randomisation comprenaient l'absence de rejet vasculaire ou d'épisode de rejet aigu de grade III (critères de 1993 de Banff) au cours des 4 semaines précédant la randomisation, une créatininémie \leq 400 μ mol/L, (4,5 mg/dL) et une fonction rénale assez bonne pour pouvoir cesser la cyclosporine (de l'avis de l'investigateur).

Administration de sirolimus avec la cyclosporine (étude 5)

Étude sur les patients à risque élevé : Le sirolimus a fait l'objet d'un essai clinique ouvert, contrôlé, à répartition aléatoire, de un an chez des patients à risque élevé, c'est-à-dire les patients de race noire, ceux qui recevaient une nouvelle transplantation rénale parce qu'ils avaient perdu leur allogreffe précédent pour une raison immunologique et ceux qui avaient un pourcentage élevé d'anticorps réactifs, soit un pourcentage maximum supérieur à 80 %. Les patients recevaient le sirolimus et la cyclosporine avec suivi de la concentration, ainsi qu'un corticostéroïde selon les règles locales. Un traitement d'induction par anticorps était permis selon le protocole préétabli de chaque centre de transplantation et a été administré à 88,4 % des patients.

Le tableau ci-dessous fournit un résumé de l'organisation des essais cliniques menés auprès de transplantés rénaux et de la distribution des patients dans les différentes études.

Tableau 17 – RÉSUMÉ DE LA DISTRIBUTION DES PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES MENÉS AUPRÈS DE TRANSPLANTÉS RÉNAUX

N° de l'étude	Organisation	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (hommes, %)
Étude 1	Essai à répartition aléatoire, contrôlé, multicentrique, à double insu	Groupes de traitement : 2 mg/jour de solution orale de sirolimus; 5 mg/jour de solution orale de sirolimus; 2-3 mg/kg/jour d'azathioprine. Tous les groupes recevaient de la CyA et des corticostéroïdes. Durée : 24 mois.	284 274 161	45,8 (12-79)	65
Étude 2	Essai à répartition aléatoire, contrôlé, multicentrique, à double insu	Groupes de traitement : 2 mg/jour de solution orale de sirolimus; 5 mg/jour de solution orale de sirolimus; Placebo. Tous les groupes recevaient de la CyA et des corticostéroïdes. Durée : 36 mois.	227 219 130	45,5 (15-71)	67
Étude 3	Essai à répartition aléatoire, contrôlé, multicentrique	Groupes de traitement : 2 mg/jour de solution orale de sirolimus; 2 mg/jour de comprimés de sirolimus (2 × 1 mg). Les deux groupes recevaient de la CyA et des corticostéroïdes. Durée : 12 mois.	238 239	45,3 (16-74)	61
Étude 4	Essai à répartition aléatoire, contrôlé, ouvert, multicentrique, mené en deux parties	<u>Première partie^a</u> Traitement à l'étude : Tous les patients – 2 mg de comprimés de sirolimus (concentration minimale cible > 5 ng/mL), de la CyA et des corticostéroïdes. <u>Deuxième partie^b</u> Groupes de traitement : Comprimés de sirolimus et cyclosporine ^c ; Comprimés de sirolimus et retrait de la cyclosporine ^d . Les deux groupes recevaient des corticostéroïdes. Durée : 60 mois.	525 215 215	45,9 (16-73)	64
Étude 5	Essai à répartition aléatoire, multicentrique, ouvert avec suivi de la concentration	Groupe de traitement ^e : Sirolimus, cyclosporine et corticostéroïde 12 mois de suivi après la transplantation	224	44,4	56

Tableau 17 – RÉSUMÉ DE LA DISTRIBUTION DES PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES MENÉS AUPRÈS DE TRANSPLANTÉS RÉNAUX

N° de l'étude	Organisation	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (hommes, %)
---------------	--------------	---	------------	---------------------	------------------

- a. Première partie : De la sélection ou du début à la randomisation effectuée 3 mois ± 2 semaines après la transplantation.
- b. Deuxième partie : Entre 3 mois ± 2 semaines et 36 mois après la transplantation.
- c. 2 mg/jour de sirolimus (concentration minimale cible > 5 ng/mL), CyA et corticostéroïdes.
- d. Dose de sirolimus visant une concentration minimale cible de 20 à 30 ng/mL pour les 12 premiers mois, et de 15 à 25 ng/mL par la suite. Après 3 mois ± 2 semaines, la CyA a été retirée sur une période de 4 à 6 semaines.
- e. La population évaluable comprend les sujets qui ont été randomisés, ont subi une transplantation et ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude. Les sujets ont été stratifiés en fonction de la race (noire ou autre).

Traitement d'association par le sirolimus et la cyclosporine (études 1, 2 et 3)

Solution orale de sirolimus : Dans les études 1 et 2, le critère primaire d'efficacité était le taux d'échec par inefficacité durant les six mois suivant la transplantation. Par échec, on entendait la première occurrence d'un épisode de rejet aigu (confirmé par biopsie), la perte du greffon ou le décès. Les tableaux 18 et 19 illustrent en résumé les résultats de l'analyse de l'efficacité pour les deux études précitées. Par rapport à l'azathioprine et au placebo, la solution orale de sirolimus, à raison de 2 et 5 mg/jour, a réduit significativement l'incidence du critère primaire d'efficacité et l'incidence de rejet aigu confirmé par biopsie six mois après la transplantation.

Tableau 18 – INCIDENCE (%) DU CRITÈRE PRIMAIRE APRÈS 6 MOIS : ÉTUDE 1^a

	Solution orale de sirolimus 2 mg/jour (n = 284)	Solution orale de sirolimus 5 mg/jour (n = 274)	Azathioprine 2-3 mg/kg/jour (n = 161)
Échec par inefficacité après 6 mois	18,7 ^b	16,8 ^c	32,3
<i>Composantes de l'échec</i>			
Rejet aigu confirmé par biopsie	16,6	11,3	29,2
Perte du greffon	1,1	2,9	2,5
Décès	0,7	1,8	0
Sujets perdus de vue	0,4	0,7	0,6

- a. Les patients recevaient de la cyclosporine et des corticostéroïdes.
- b. Sirolimus 2 mg/jour < azathioprine (p = 0,002).
- c. Sirolimus 5 mg/jour < azathioprine (p < 0,001).

Tableau 19 – INCIDENCE (%) DU CRITÈRE PRIMAIRE APRÈS 6 MOIS : ÉTUDE 2^a

	Solution orale de sirolimus 2 mg/jour (n = 227)	Solution orale de sirolimus 5 mg/jour (n = 219)	Placebo (n = 130)
Échec par inefficacité après 6 mois	30,0 ^b	25,6 ^c	47,7
<i>Composantes de l'échec</i>			
Rejet aigu confirmé par biopsie	24,7	19,2	41,5
Perte du greffon	3,1	3,7	3,9
Décès	2,2	2,7	2,3
Sujets perdus de vue	0	0	0

a. Les patients recevaient de la cyclosporine et des corticostéroïdes.

b. Sirolimus 2 mg/jour < placebo (p = 0,002).

c. Sirolimus 5 mg/jour < placebo (p < 0,001).

Les critères secondaires d'efficacité étaient la survie du patient et du greffon après un an. Le tableau 20 illustre donc les résultats obtenus quant à ces critères dans les deux études. Les taux de survie du patient et du greffon après un an étaient équivalents, que les transplantés aient été traités avec du sirolimus ou l'un des agents témoins.

Tableau 20 – SURVIE DU PATIENT ET DU GREFFON APRÈS 1 AN (%)^a

	Solution orale de sirolimus 2 mg/jour (n = 284)	Solution orale de sirolimus 5 mg/jour (n = 274)	Azathioprine 2-3 mg/kg/jour (n = 161)	Placebo (n = 130)
Étude 1				
Survie du greffon	94,7	92,7	93,8	
Survie du patient	97,2	96,0	98,1	
Étude 2				
Survie du greffon	89,9	90,9		87,7
Survie du patient	96,5	95,0		94,6

a. Les patients recevaient de la cyclosporine et des corticostéroïdes.

Le grade histologique du premier rejet aigu confirmé par biopsie dans les études 1 et 2 a été évalué à l'aide des critères de 1993 de Banff : grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère. Dans les groupes ayant reçu le sirolimus à raison de 2 et 5 mg/jour, l'incidence des rejets aigus de grade modéré ou sévère était inférieure à l'incidence observée dans les groupes témoins respectifs.

Dans l'étude 1, dont les sujets ont été stratifiés de façon prospective selon la race à chaque centre, le taux d'échec par inefficacité chez les sujets de race noire a été similaire avec la dose de 2 mg/jour de solution orale de sirolimus, mais plus faible avec celle de 5 mg/jour qu'avec l'azathioprine. Dans l'étude 2, dont les sujets n'ont pas été stratifiés de façon prospective selon la race, le taux d'échec par inefficacité chez les sujets de race noire a été similaire avec les deux doses de solution orale de sirolimus et le placebo. La décision d'administrer la dose de 5 mg/jour de solution orale de sirolimus à un sujet de race noire doit tenir compte du fait qu'on a observé un risque plus élevé d'effets indésirables avec cette dose ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 21 – POURCENTAGE DE L'ÉCHEC PAR INEFFICACITÉ EN FONCTION DE LA RACE APRÈS 6 MOIS

		Solution orale de sirolimus 2 mg/jour	Solution orale de sirolimus 5 mg/jour	Azathioprine 2-3 mg/kg/jour	Placebo
Étude 1					
Race noire	(n = 166)	34,9 (n = 63)	18,0 (n = 61)	33,3 (n = 42)	
Autre race	(n = 553)	14,0 (n = 221)	16,4 (n = 213)	31,9 (n = 119)	
Étude 2					
Race noire	(n = 66)	30,8 (n = 26)	33,7 (n = 27)		38,5 (n = 13)
Autre race	(n = 510)	29,9 (n = 201)	24,5 (n = 192)		48,7 (n = 117)

Le tableau 22 indique le pourcentage de patients traités avec des anticorps à la suite du premier épisode de rejet aigu, lors des études 1 et 2. L'incidence de recours aux anticorps pour traiter le premier épisode de rejet aigu confirmé par biopsie était significativement moindre chez les patients traités par le sirolimus que dans les groupes témoins.

Tableau 22 – PATIENTS (%) TRAITÉS AUX ANTICORPS APRÈS LE PREMIER ÉPISODE DE REJET AIGU^a

Étude	Sirolimus 2 mg/jour	Sirolimus 5 mg/jour	Azathioprine 2-3 mg/kg/jour	Placebo
Étude 1	(n = 284) 5,6 ^b	(n = 274) 2,9 ^c	(n = 161) 12,4	
Étude 2	(n = 227) ^b 4,0 ^d	(n = 219) 3,2 ^e		(n = 130) 8,5

a. Les patients recevaient de la cyclosporine et des corticostéroïdes.

b. Sirolimus 2 mg/jour < azathioprine ($p = 0,017$).

c. Sirolimus 5 mg/jour < azathioprine ($p < 0,001$).

d. Sirolimus 2 mg/jour < placebo ($p = 0,094$).

e. Sirolimus 5 mg/jour < placebo ($p = 0,044$).

Solution orale et comprimés de sirolimus – Étude sur l'équivalence clinique : Dans l'étude 3, le critère primaire d'efficacité était le taux d'échec par inefficacité durant les 3 mois suivant la transplantation. Par échec, on entendait la première occurrence d'un épisode de rejet aigu (confirmé par biopsie), la perte du greffon ou le décès. Le tableau 23 résume les résultats de l'analyse de l'échec par inefficacité 3 et 6 mois après la transplantation. Le taux global d'échec par inefficacité après 3 mois était équivalent dans le groupe sous comprimés et dans celui sous solution orale.

Tableau 23 – INCIDENCE (%) D'ÉCHEC PAR INEFFICACITÉ APRÈS 3 ET 6 MOIS : ÉTUDE 3^{a,b}

	Solution orale de sirolimus (n = 238)	Comprimés de sirolimus (n = 239)
Échec par inefficacité après 3 mois^c	23,5	24,7
<i>Composantes de l'échec</i>		
Rejet aigu confirmé par biopsie	18,9	17,6
Perte du greffon	3,4	6,3
Décès	1,3	0,8
Échec par inefficacité après 6 mois	26,1	27,2
<i>Composantes de l'échec</i>		
Rejet aigu confirmé par biopsie	21,0	19,2
Perte du greffon	3,4	6,3
Décès	1,7	1,7

a. Les patients recevaient de la cyclosporine et des corticostéroïdes.

b. Ce tableau tient compte des patients qui ont abandonné prématurément le traitement.

c. Le taux d'échec par inefficacité après 3 mois était le critère d'évaluation primaire.

La survie du greffon et celle du patient après 12 mois étaient des critères coprimes. Il n'y avait pas de différence significative entre la solution orale et les comprimés concernant ces deux critères. Le taux de survie du greffon était de 92,0 % pour la solution orale et de 88,7 % pour les comprimés. Le taux de survie du patient était respectivement de 95,8 % et de 96,2 % pour ces deux formes.

Utilisation de sirolimus sans administration concomitante de cyclosporine (étude 4)

Traitement d'entretien par le sirolimus : Dans l'étude 4, le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la survie du greffon 12 mois après la transplantation. Les critères d'évaluation secondaires étaient le taux de rejet aigu confirmé par biopsie, la survie du patient, l'incidence d'échec par inefficacité (défini comme le premier épisode de rejet aigu confirmé par biopsie, de perte du greffon ou de décès) et l'échec thérapeutique (défini comme le premier épisode d'abandon du traitement, de rejet aigu, de perte du greffon ou de décès).

Après avoir analysé les données recueillies 36 mois ou plus après la transplantation, qui démontraient une différence croissante dans la survie du greffon et la fonction rénale de même qu'une tension artérielle nettement plus faible dans le groupe du retrait de la cyclosporine, le promoteur a décidé de mettre fin au traitement par le sirolimus et la cyclosporine. Quand le protocole a été modifié, tous les sujets avaient participé à l'étude pendant au moins 48 mois et certains y avaient participé pendant la durée complète de 60 mois.

Le tableau 24 résume les résultats sur la survie du greffon et du patient constatés 12, 24, 36, 48 et 60 mois après la transplantation, dans cet essai. Au 48^e mois, il y avait une différence statistiquement significative de survie du greffon entre les deux groupes, pour les deux analyses (patients perdus de vue inclus ou exclus), mais aux autres moments, la survie du greffon et celle du patient étaient similaires dans les deux groupes.

Tableau 24 – SURVIE DU GREFFON ET SURVIE DU PATIENT (%) : ÉTUDE 4^a

Paramètre	Sirolimus plus cyclosporine (n = 215)	Sirolimus après le retrait de la cyclosporine (n = 215)
Survie du greffon		
12 mois ^b	95,3 ^c [95,3] ^d	97,2 [97,2]
24 mois	91,6 [91,6]	94,0 [94,0]
36 mois ^e	87,0 [88,4]	91,6 [92,6]
48 mois	75,3 [84,2]	86,0 [91,2]
60 mois	67,9 [83,3]	80,0 [88,4]
Survie du patient		
12 mois	97,2 [97,2]	98,1 [98,1]
24 mois	94,4 [94,9]	95,8 [96,3]
36 mois ^e	91,6 [94,4]	94,0 [96,3]
48 mois	78,6 [91,6]	86,5 [95,3]
60 mois	68,8 [90,2]	80,9 [93,0]

a. Ce tableau tient compte des patients qui ont abandonné prématurément le traitement.

b. Critère primaire d'évaluation de l'efficacité.

c. Survie en tenant compte de la perte de vue comme événement.

d. Survie en ne tenant pas compte de la perte de vue comme événement.

e. Durée initialement prévue de l'étude.

Le tableau 25 résume l'incidence de premier rejet aigu confirmé par biopsie aux 12^e et 60^e mois. Il y avait une différence significative d'incidence de premier rejet aigu confirmé par biopsie entre les deux groupes, entre la randomisation et le 12^e mois. Au 60^e mois, cependant, la différence entre les deux groupes n'était pas significative (6,5 % vs 10,2 %). La plupart des rejets aigus survenus après la randomisation ont eu lieu au cours des 3 premiers mois suivant la randomisation.

Tableau 25 – INCIDENCE DE PREMIER REJET AIGU CONFIRMÉ PAR BIOPSIE (%) SELON LE GROUPE DE TRAITEMENT AU 60^e MOIS : ÉTUDE 4^a

Période	Sirolimus plus cyclosporine (n = 215)	Sirolimus après le retrait de la cyclosporine (n = 215) ^c	Valeur de <i>p</i> ^d
Avant la randomisation ^b	9,3	10,2	NS
Entre la randomisation et le 12 ^e mois ^b	4,2	9,8	0,036
Entre le 12 ^e mois et le 60 ^e mois	2,3	0,4	NS
Entre la randomisation et le 60 ^e mois	6,5	10,2	NS
Période totale de 60 mois	15,8	20,5	NS

a. Ce tableau tient compte des patients qui ont abandonné prématurément le traitement.

b. La randomisation a eu lieu 3 mois ± 2 semaines après la transplantation.

c. La cyclosporine a été retirée en six semaines après la randomisation.

d. Traitement par le sirolimus et la cyclosporine par rapport au traitement par le sirolimus après le retrait de la cyclosporine.

NS : Non significatif.

Vingt-quatre et 36 mois après la transplantation, les patients qui avaient reçu un allogreffeon rénal ayant > 3 incompatibilités HLA et qui avaient arrêté de prendre la cyclosporine présentaient un taux

significativement plus élevé de rejet aigu que ceux qui avaient continué d'en prendre (15,3 % vs 3,0 %). Cette différence n'était plus statistiquement significative 48 et 60 mois après la transplantation (15,3 vs 6,0 %). Les patients des deux groupes de traitement qui avaient reçu un allogreffeon rénal ayant ≤ 3 incompatibilités HLA ont présenté des taux de rejet aigu similaires tout le long de l'essai, l'incidence étant de 6,8 % vs 7,7 % 60 mois après la randomisation.

Le tableau 26 présente le TFG moyen calculé pour les deux groupes de l'étude 4.

Tableau 26 – TAUX DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (mL/min) CALCULÉ AVEC L'ÉQUATION DE NANKIVELL 12, 24, 36, 48 ET 60 MOIS APRÈS LA TRANSPLANTATION : ÉTUDE 4^{a,b}

Paramètre	Sirolimus plus cyclosporine	Sirolimus après le retrait de la cyclosporine
12 mois		
Moyenne \pm ÉT	53,2 \pm 1,5 (n = 208)	59,3 \pm 1,5 ^c (n = 203)
24 mois		
Moyenne \pm ÉT	48,4 \pm 1,7 (n = 203)	58,4 \pm 1,6 ^c (n = 201)
36 mois		
Moyenne \pm ÉT	47,0 \pm 1,8 (n = 196)	58,5 \pm 1,9 ^c (n = 199)
48 mois		
Moyenne \pm ÉT	43,5 \pm 2,0 (n = 185)	58,1 \pm 2,0 (n = 187)
60 mois		
Moyenne \pm ÉT	42,7 \pm 2,2 (n = 176)	58,0 \pm 2,1 (n = 193)

a. Ce tableau tient compte des patients qui ont abandonné prématurément le traitement.

b. Les patients qui ont eu une perte du greffon ont été inclus dans l'analyse, leur TFG étant fixé à 0,0.

c. Analyse de la covariance $p < 0,001$ pour le traitement par le sirolimus et la cyclosporine par rapport au traitement par le sirolimus après le retrait de la cyclosporine.

Au bout de 12, 24, 36, 48 et 60 mois, le TFG moyen, calculé avec l'équation de Nankivell, était significativement plus élevé chez les patients recevant le traitement d'entretien par le sirolimus que chez ceux sous traitement par le sirolimus et la cyclosporine. Au 60^e mois, les patients qui avaient connu un rejet aigu n'importe quand après la transplantation présentaient un TFG calculé moyen significativement plus élevé s'ils recevaient un traitement d'entretien par le sirolimus après le retrait de la cyclosporine que s'ils recevaient un traitement par le sirolimus et la cyclosporine. Au 36^e mois, les patients qui avaient subi des biopsies en série (n = 63) présentaient un indice CADI (*chronic allograft damage index*) moyen significativement moindre dans le groupe du traitement d'entretien par le sirolimus que dans le groupe du traitement par le sirolimus plus cyclosporine (3,20 vs 4,70, $p = 0,003$); tel était aussi le cas pour le score d'atrophie tubulaire moyen (0,32 vs 0,77, $p = 0,001$).

La classification de 1993 de Banff a été utilisée dans cette étude. Après une évaluation a posteriori des critères de Banff, il semble peu probable que les résultats de cet essai auraient été différents si une classification plus récente avait été employée.

Administration de sirolimus avec la cyclosporine (étude 5)

Étude sur les patients à risque élevé : En tout, 224 patients ont subi une transplantation et reçu au moins une dose de sirolimus et de cyclosporine; ils se répartissaient comme suit : 77,2 % de patients de

race noire, 24,1 % de patients recevant une nouvelle greffe rénale et 13,5 % de patients ayant un pourcentage élevé d'anticorps réactifs. Les critères d'évaluation de l'efficacité, qui ont tous été déterminés après 12 mois, étaient les suivants : l'échec par inefficacité (défini comme le premier épisode de rejet aigu confirmé par biopsie, de perte du greffon ou de décès), le premier épisode de perte du greffon ou de décès, et la fonction rénale mesurée par le TFG calculé selon la formule de Nankivell. Le tableau 27 résume les résultats obtenus.

Tableau 27 – ÉCHEC PAR INEFFICACITÉ, PERTE DU GREFFON OU DÉCÈS, ET TAUX DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (mL/min) CALCULÉ AVEC L'ÉQUATION DE NANKIVELL 12 MOIS APRÈS LA TRANSPLANTATION : ÉTUDE 5

Critère d'évaluation	Sirolimus plus cyclosporine et corticostéroïde (n = 224)
Échec par inefficacité (%)	23,2
Perte du greffon ou décès (%)	9,8
Fonction rénale (moyenne ± ÉT) ^{a, b}	52,6 ± 1,6 (n = 222)

a. Taux de filtration glomérulaire calculé avec l'équation de Nankivell.

b. Les patients qui ont eu une perte du greffon ont été inclus dans l'analyse, leur TFG étant fixé à 0,0.

Le taux de survie des patients à 12 mois était de 94,6 %. Le taux d'incidence de rejet aigu confirmé par biopsie était de 17,4 %, et la majorité des épisodes de rejet aigu étaient d'intensité légère.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Comprimés de sirolimus : La bioéquivalence des comprimés de 2 mg et de 5 mg a été établie par rapport aux comprimés de 1 mg dans le cadre d'une étude ouverte, à répartition aléatoire, à triple permutation, menée auprès de 24 sujets sains ayant reçu une dose unique. Lorsque les sujets ont été randomisés pour recevoir des doses équimolaires de 10 mg de sirolimus durant chaque période sous forme de dix comprimés de 1 mg (produit de référence), de cinq comprimés de 2 mg ou de deux comprimés triangulaires de 5 mg, l'exposition maximale (C_{max}) et l'exposition totale (SSC_t et SSC) sont demeurées équivalentes. L'exception était que le t_{max} était plus long pour les comprimés de 5 mg que pour les autres comprimés. Les tableaux 28 et 29 présentent un résumé des résultats de l'étude.

**Tableau 28 – RÉSUMÉ DES DONNÉES DES ÉTUDES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ
SIROLIMUS (5 × 2 mg)
À partir de données mesurées et de données transformées par logarithme
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV %)**

Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques selon la méthode des moindres carrés# (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC _{0-72 h} ‡ (ng·h/mL)	487 503 (26,3)	476 487 (21,7)	103	96-110
SSC ₀₋₄ (ng·h/mL)	767 792 (26,8)	742 765 (24,9)	104	98-110
C _{max} (ng/mL)	21,2 22,4 (33,0)	22,8 23,6 (27,8)	93	84-102
T _{max} § (h)	2,82 (94,0)	2,55 (69,4)		
T _½ ² (h)	63,5 (14,4)	66,6 (18,2)		

* Cinq comprimés GD-sirolimus à 2 mg.

† Dix comprimés GD-sirolimus à 1 mg, Pfizer Canada SRI.

‡ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

² Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Moyenne géométrique obtenue selon la méthode des moindres carrés. Tous les rapports des moyennes géométriques obtenus selon la méthode des moindres carrés sont fondés sur des données transformées par logarithme à l'exception du t_{max}, qui n'a pas été transformé.

**Tableau 29 – RÉSUMÉ DES DONNÉES DES ÉTUDES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ
SIROLIMUS (2 × 5 mg)
À partir de données mesurées et de données transformées par logarithme
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV %)**

Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques selon la méthode des moindres carrés# (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC _{0-72 h} ‡ (ng·h/mL)	535 551 (25,1)	476 487 (21,7)	113	106-119
SSC ₀₋₄ (ng·h/mL)	837 866 (27,8)	742 765 (24,9)	113	106-120
C _{max} (ng/mL)	20,1 20,8 (28,8)	22,8 23,6 (27,8)	88	80-96
T _{max} § (h)	4,14 (68,1)	2,55 (69,4)		
T _½ ² (h)	65,7 (17,7)	66,6 (18,2)		

* Deux comprimés GD-sirolimus à 5 mg.

† Dix comprimés GD-sirolimus à 1 mg, Pfizer Canada SRI.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

² Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Moyenne géométrique obtenue selon la méthode des moindres carrés. Tous les rapports des moyennes géométriques obtenus selon la méthode des moindres carrés sont fondés sur des données transformées par logarithme à l'exception du t_{max}, qui n'a pas été transformé.

Étude pédiatrique

Dans le cadre d'un essai clinique à répartition aléatoire, ouvert, contrôlé, de 36 mois, mené dans 14 centres nord-américains, le sirolimus a été évalué chez des receveurs de transplantation rénale âgés de 3 à < 18 ans, qui présentaient un risque immunologique élevé pour une néphropathie chronique de l'allogreffe, parce qu'ils avaient connu au moins un épisode de rejet aigu de l'allogreffe ou qu'une biopsie rénale avait indiqué la présence d'une néphropathie chronique de l'allogreffe. Soixante-dix-huit (78) sujets ont été randomisés dans le rapport 2:1, pour recevoir le sirolimus (la concentration cible de sirolimus étant de 5 à 15 ng/mL par chromatographie, n = 53) en association avec un inhibiteur de la calcineurine et un corticostéroïde, ou pour poursuivre leur traitement immunosuppresseur reposant sur un inhibiteur de la calcineurine (n = 25). Le critère d'évaluation primaire était le taux d'échec par inefficacité (défini comme la première occurrence d'un épisode de rejet aigu confirmé par biopsie, la perte du greffon ou le décès), et l'essai était conçu pour prouver la supériorité de l'ajout de sirolimus à un traitement immunosuppresseur basé sur un inhibiteur de la calcineurine, comparativement à ce dernier traitement seul. L'incidence cumulative d'échec par inefficacité après 36 mois était de 45,3 % dans le groupe sous sirolimus et inhibiteur de la calcineurine par comparaison avec 44,0 % dans le groupe témoin, ce qui n'a pas démontré la supériorité. Il y a eu un décès dans chaque groupe. L'administration de sirolimus en association avec un inhibiteur de la calcineurine et un corticostéroïde était associée à un risque accru de détérioration de la fonction rénale, d'anomalies lipidiques sériques (y compris une élévation du cholestérol et des triglycérides sériques) et d'infections des voies urinaires. Cette étude ne vient pas appuyer l'ajout de sirolimus à un traitement immunosuppresseur à base d'inhibiteur de la calcineurine dans ce sous-groupe de transplantés rénaux pédiatriques.

Administration de novo sans inhibiteur de la calcineurine

Dans le cadre de deux études cliniques multicentriques, les receveurs d'une première transplantation rénale qui étaient traités par le sirolimus, le MMF, un corticostéroïde et un antagoniste du récepteur de l'IL-2 ont présenté une augmentation du taux de décès et une augmentation significative du taux de rejet aigu comparativement aux patients traités par un inhibiteur de la calcineurine, le MMF, un corticostéroïde et un antagoniste du récepteur de l'IL-2. Une amélioration de la fonction rénale n'a pas été observée dans les groupes de traitement de novo par le sirolimus sans inhibiteur de la calcineurine. Fait à noter, un traitement abrégé par daclizumab a été administré dans l'une de ces études (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicologie aiguë

La toxicité d'une dose unique de sirolimus a été évaluée après administration orale et intraveineuse chez la souris et le rat.

Le sirolimus a entraîné une toxicité aiguë relativement faible. Après l'administration orale de 500 mg/kg, il a occasionné le décès d'une souris sur 10; cependant, aucun décès n'est survenu chez la souris ou le rat à la dose maximale réalisable de 800 mg/kg. Lors des études comportant une administration orale, on a noté entre autres les signes cliniques suivants (associés à l'agent) : diminution de l'activité motrice, ptose et rugosité des poils (chez les souris et les rats) ainsi qu'une pigmentation péribuccale ou périnasale rouge chez les rats.

Lors des études comportant une administration i.v., le sirolimus a occasionné le décès d'une souris sur 10 et de trois rats sur 10 à la dose maximale réalisable de 250 mg/kg (la seule dose évaluée chez le rat). Lors des études comportant une administration i.v., on a noté entre autres les signes cliniques suivants (associés à l'agent) : abrasions locales de la queue (au point d'injection) chez la souris et le rat; ptose et tenue basse chez la souris; immobilité, ataxie, tachypnée et baisse de l'activité motrice chez le rat.

Les signes cliniques observés étaient normaux pour les rongeurs dans le cadre d'études de toxicité aiguë, et aucun effet toxique imprévu n'a été relevé.

Toxicologie chronique

La toxicité de doses multiples de sirolimus a été évaluée à la suite de l'administration orale chez le rat pendant une période allant jusqu'à un an (cette période comprend un délai de récupération de 1 et 3 mois respectivement pour les études de 3 et 6 mois); chez le singe, l'évaluation pouvait durer jusqu'à 6 mois (une période de récupération de 3 mois étant prévue pour l'étude de 6 mois). Quant à l'administration i.v. chez le rat et le singe, elle pouvait durer jusqu'à 1 mois. Six études comportant l'administration de doses multiples ont été effectuées chez le beagle, les voies orale, i.v. et intravaginale ayant été employées pendant une période allant jusqu'à un mois. Cependant, la survenue d'une angéite généralisée et d'une ulcération de l'épithélium du tube digestif a interrompu l'étude de la toxicité du sirolimus chez les chiens. Les études de toxicité comportant l'administration de doses

orales multiples chez la souris ont servi à l'établissement des doses utilisées dans les études de carcinogénicité.

Les voies d'administration et les échelles posologiques utilisées dans ces études sont résumées dans le tableau 30.

Tableau 30 – RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE TOXICITÉ COMPORTANT L'ADMINISTRATION DE DOSES MULTIPLES

Espèce	Voie d'administration	Échelle posologique (mg/kg/jour)
Rat (CrI:CD)	p.o.	0,025 - 10
	i.v.	0,025 - 5
Chien (beagle)	p.o.	0,025-10, et capsule de 200 mg
	i.v.	0,025 - 10
	intravaginale	20-200 mg (capsule)
Singe/macaque de Buffon	p.o.	0,05 - 25
	i.v.	0,025 - 10

Le tableau 31 présente un résumé des principaux résultats d'études de toxicologie chez le rat et le singe, en fonction des doses.

Tableau 31 – EFFETS IMPORTANTS DU SIROLIMUS OBSERVÉS LORS D'ÉTUDES DE TOXICITÉ COMPORTANT L'ADMINISTRATION DE DOSES ORALES MULTIPLES À DES RATS ET À DES SINGES

Effet observé	Doses évaluées (mg/kg/jour)	DLPFAEO (mg/kg/jour)	DSEO (mg/kg/jour)
Rats			
Perte osseuse (boiterie)			
Étude de 3 mois			
Mâles	0,05-5	5	2
Femelles	0,05-5	Aucun	> 5
Étude de 1 an			
Hématopoïèse (foie, rate) et hémosidérose (rein, poumon, ganglion lymphatique, rate)	0,2-6	0,2	s.o.
Étude de 1 an			
Atrophie lymphoïde/thymique	0,2-6	0,2	s.o.
Études de 1 mois			
Atrophie lymphoïde/thymique	0,05-5	0,25	0,1
Dégénérescence myocardique	0,2-6	0,65	0,2
Études de 1 mois			
Dégénérescence myocardique	0,05-5	1	0,25
Études de 3 et de 6 mois			
Dégénérescence myocardique	0,05-5	0,1	0,05
Étude de 1 an			
Dégénérescence myocardique	0,2-6	0,65	0,2
Atrophie ovarienne			
Étude de 1 an			
Dégénérescence myocardique	0,2-6	0,2	s.o.
Vacuolisation des îlots de Langerhans			
Études de 1 mois			
Dégénérescence myocardique	0,05-5	0,25	0,1
Étude de 3 mois			
Dégénérescence myocardique	0,5-5	2	0,5
Étude de 1 an			
Dégénérescence myocardique	0,2-6	0,65	0,2

Tableau 31 – EFFETS IMPORTANTS DU SIROLIMUS OBSERVÉS LORS D'ÉTUDES DE TOXICITÉ COMPORTANT L'ADMINISTRATION DE DOSES ORALES MULTIPLES À DES RATS ET À DES SINGES

Effet observé	Doses évaluées (mg/kg/jour)	DLPFAEO (mg/kg/jour)	DSEO (mg/kg/jour)
Macrophages alvéolaires pulmonaires			
Études de 1 mois	0,05-5	1	0,25
Étude de 3 mois	0,5-5	0,5	s.o.
Étude de 1 an	0,2-6	0,2	s.o.
Atrophie/dégénérescence des tubules testiculaires			
Étude de 3 mois	0,5-5	2	0,5
Étude de 1 an	0,2-6	0,65	0,2
Singes			
Colite			
Études de 3 et de 6 mois	0,5-10	0,25	0,05
Atrophie lymphoïde/thymique/splénique			
Études de 1 mois	0,05-15	0,25	0,1
Études de 3 et de 6 mois	0,05-10	0,25	0,1

DLPFAEO = Dose la plus faible associée à l'effet observé; s.o. = sans objet (l'effet a été observé à toutes les doses);
DSEO = Dose sans effet observé.

Lors des études comportant l'administration de doses multiples à des souris, des rats, des chiens et des singes, nombre des effets associés à l'agent étaient imputables aux effets immunosuppresseurs du sirolimus et ont également été associés à d'autres agents de cette classe tels que la cyclosporine et le tacrolimus.

Carcinogénicité, mutagenèse et altération de la fertilité :

Le sirolimus n'a pas eu d'effet mutagène lors des tests suivants : mutation bactérienne (in vitro), aberrations chromosomiques des cellules ovariennes chez le hamster chinois, mutation cellulaire du lymphome murin et aberrations des micronoyaux chez la souris (in vivo).

Carcinogénicité :

Des études de carcinogénicité ont été réalisées chez des souris (femelles) et chez des rats (mâles et femelles). Pour ce qui est du modèle murin, on a utilisé des doses de 0, 12,5, 25 et 50/6 mg/kg/jour (dose réduite de 50 à 6 mg/kg/jour à la 31^e semaine à la suite d'une infection secondaire à l'immunosuppression) pendant 86 semaines. À toutes les doses (soit environ 86 à 357 fois la dose maximale recommandée pour l'humain [DMRH]), on a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de lymphome malin chez les sujets traités, par rapport aux sujets témoins. Chez les rats, on a administré des doses de 0, 0,05, 0,1 et 0,2 mg/kg/jour pendant 104 semaines et on a noté une incidence accrue d'adénome testiculaire dans les groupes ayant reçu les deux plus fortes doses (allant de 1,4 à 2,9 fois la DMRH environ).

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

La fertilité des rates n'a pas été altérée après l'administration de sirolimus en doses pouvant atteindre 0,5 mg/kg (soit environ 7 fois la DMRH). Chez les mâles traités, on n'a observé aucune différence significative du taux de fertilité par rapport aux témoins pour une dose de 2 mg/kg (soit environ 28 fois la DMRH). Une réduction du poids des testicules et/ou des lésions tissulaires (p. ex. : atrophie tubulaire et cellules tubulaires géantes) ont été notées chez les rats par suite de l'administration de 0,65 mg/kg (soit environ 9 fois la DMRH) ou plus; on a aussi observé ces effets dans le cadre d'une étude effectuée auprès de singes, après l'administration de 0,1 mg/kg (soit environ 1,4 fois la DMRH) ou plus. Le

nombre de spermatozoïdes a diminué chez les rats après l'administration de sirolimus à raison de 6 mg/kg (soit environ 85 fois la DMRH) pendant 13 semaines, mais a augmenté dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement.

Grossesse

Grossesse – Catégorie C : Le sirolimus s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le rat en doses de 0,1 mg/kg ou plus (soit environ 1,4 fois la DMRH). Dans des études animales, ces toxicités se sont manifestées par des décès et un faible poids fœtal (associé à un retard du développement osseux). Toutefois, aucune tératogenèse n'a été notée. On n'a noté aucun effet sur le développement des lapins après administration de la dose toxique de 0,05 mg/kg (soit environ 0,7 fois la DMRH) à la mère.

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée sur l'administration de GD-sirolimus à des femmes enceintes. Par conséquent, GD-sirolimus ne devrait être utilisé que si les avantages éventuels pour la mère priment le risque pour l'embryon ou le fœtus.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrGD-sirolimus^{MD}

Solution orale et comprimés de sirolimus

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **GD-sirolimus** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **GD-sirolimus** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- GD-sirolimus vous sera prescrit par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement immunosuppresseur et la prise en charge des receveurs d'organes. Votre traitement sera pris en charge par un centre doté du matériel et du personnel nécessaires aux épreuves de laboratoire et au maintien des fonctions vitales. Le professionnel de la santé responsable de votre traitement d'entretien sera en contact direct avec votre centre de transplantation.
- GD-sirolimus n'est pas indiqué chez les personnes ayant reçu une greffe de foie ou de poumon.
- **Effets sur le système immunitaire :**
 - GD-sirolimus peut réduire la capacité de votre corps à combattre les infections.
 - L'utilisation d'immunosuppresseurs comme GD-sirolimus comporte un risque de formation de cancer des tissus lymphoïdes (lymphomes) ou de la peau.
- **Réactions allergiques sévères :** Des cas de réaction allergique sévère, cutanée ou autre, se sont produits chez des patients traités par GD-sirolimus.

Pourquoi utilise-t-on GD-sirolimus?

- GD-sirolimus est utilisé, chez les adultes et les enfants de 13 ans ou plus, pour empêcher l'organisme de rejeter le rein transplanté et est souvent employé avec d'autres médicaments, soit la cyclosporine et les corticostéroïdes.

Comment GD-sirolimus agit-il?

GD-sirolimus contient du sirolimus (l'ingrédient actif). Il fait partie d'une classe de médicaments appelés *immunosuppresseurs*. Ces médicaments suppriment ou réduisent la réaction naturelle de votre système immunitaire. Normalement, votre système immunitaire vous protège contre les organismes qui causent des infections et d'autres envahisseurs étrangers. Lorsque vous recevez un greffon, les globules blancs du corps tentent d'éliminer (rejeter) l'organe transplanté. GD-sirolimus agit en empêchant les globules blancs d'éliminer l'organe transplanté.

Quels sont les ingrédients de GD-sirolimus?

Ingrédient médicinal : sirolimus.

Ingrédients non médicinaux :

- Solution orale : Phosal 50 PG® (palmitate d'ascorbyle, éthanol, phosphatidylcholine, propylène glycol, acides gras d'huile de soja et mono- et diglycérides de tournesol) et polysorbate 80.
- Comprimés : oxyde de fer brun n° 70 (comprimé de 2 mg), oxyde de fer brun n° 75 (comprimé de 5 mg), sulfate de calcium anhydre, cire de carnauba, monooléate de glycéryle, encre, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, vernis pharmaceutique, poloxamère 188, polyéthylène glycol 8000 en poudre, polyéthylène glycol type 20 000, polyvidone, vitamine E (*dl alpha tocophérol*), saccharose, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune n° 10 (comprimés de 2 mg et de 5 mg).

GD-sirolimus se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

- Solution orale : 1 mg/mL.
- Comprimés : 1 mg, 2 mg et 5 mg.

N'utilisez pas GD-sirolimus dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au sirolimus ou à l'un des ingrédients non médicinaux de GD-sirolimus ou à l'un des composants de son contenant (voir la section **Quels sont les ingrédients de GD-sirolimus?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre GD-sirolimus, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez, ou avez déjà eu, des problèmes au foie;
- votre taux de cholestérol ou de triglycérides (gras dans le sang) est élevé;
- vous allez subir une opération ou vous avez une plaie opératoire qui n'a pas encore cicatrisé complètement. GD-sirolimus pourrait empêcher la cicatrisation normale de la plaie;
- vous prenez actuellement des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque;
- vous prenez des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou des fibrates, des médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol;
- vous allez recevoir des vaccins, quels qu'ils soient. GD-sirolimus peut réduire l'efficacité des vaccins ou augmenter le risque de maladie causée par un vaccin vivant;
- vous consommez du cannabidiol (CBD);
- vous avez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose;
 - déficit congénital en lactase;
 - malabsorption du glucose-galactose.

Le lactose fait partie des ingrédients non médicinaux de GD-sirolimus.

Autres mises en garde

Dites à tous les professionnels de la santé que vous consultez (médecin, dentiste, infirmière ou pharmacien) que vous prenez GD-sirolimus.

Effets sur le système immunitaire :

- GD-sirolimus affaiblit votre système immunitaire. Vous êtes donc plus susceptible de contracter des infections causées par des bactéries, des champignons ou des virus. Pour éviter les complications de ces infections, avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes tels que ceux du rhume ou de la grippe (par exemple, fièvre ou mal de gorge), des ulcères dans la bouche, des feux sauvages, des ganglions lymphatiques enflés, des furoncles (clous) sur la peau ou de la douleur lorsque vous urinez.
- L'affaiblissement de votre système immunitaire fait aussi augmenter le risque de cancer. Des cas de cancer des tissus lymphoïdes (lymphomes) ou d'autres types de cancer (de la peau, par exemple) se sont produits chez des personnes traitées par le sirolimus. Si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants, veuillez communiquer immédiatement avec votre professionnel de la santé :
 - bosse dans le cou, à l'aisselle, dans la région de la clavicule ou de l'aîne;
 - perte de poids inattendue;
 - apparition d'un nouveau grain de beauté ou un changement de taille, de forme ou de couleur d'un grain de beauté existant.
- Exposez-vous le moins possible au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs et en utilisant un écran solaire doté d'un facteur de protection élevé.

Grossesse et allaitement :

- Ne prenez pas GD-sirolimus si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. GD-sirolimus pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace durant votre traitement par GD-sirolimus et pendant les 12 semaines suivant la fin du traitement.
- Pendant votre traitement par GD-sirolimus, informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez l'être. Il faudra évaluer les bienfaits et les risques de la poursuite de ce traitement.
- Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par GD-sirolimus, parlez à votre professionnel de la santé de l'inscription au National Transplant Pregnancy Registry. Pour de plus amples renseignements sur ce registre, téléphonez au 1-877-955-6877.
- Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par GD-sirolimus. On ignore si GD-sirolimus passe dans le lait maternel. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelles sont les autres façons de nourrir votre bébé.

Alcool : La solution orale GD-sirolimus contient jusqu'à 3,17 % d'éthanol (alcool) par volume. Chaque dose de 2 mg contient jusqu'à 50 mg d'alcool, soit environ la même quantité d'alcool qu'une demi-cuillerée à thé de bière légère. Si cet aspect vous inquiète, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Analyses sanguines et surveillance : Veuillez à vous présenter à tous vos rendez-vous à la clinique. Certains d'entre eux serviront à mesurer la quantité de GD-sirolimus, et des autres médicaments que vous prenez, dans votre sang. Le fait de ne pas en avoir assez pourrait entraîner un rejet du greffon, tandis que le fait d'en avoir trop peut être dommageable pour d'autres organes. C'est pourquoi il est

très important de passer tous les tests et bilans de santé demandés par votre professionnel de la santé. Il faudra que le fonctionnement de votre foie et de vos reins, la quantité de sucre dans votre sang et la quantité de gras dans votre sang (triglycérides et cholestérol) soient vérifiés régulièrement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

- Vous ne devez pas prendre GD-sirolimus si vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole, le voriconazole et l'itraconazole;
 - antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme la télithromycine et la clarithromycine;
 - antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampine et la rifabutine.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec GD-sirolimus :

- Tout autre immunosuppresseur.
- Des antibiotiques ou des antifongiques utilisés pour traiter une infection, comme l'érythromycine, la troléandomycine, la rifapentine, le clotrimazole et le fluconazole.
- Des médicaments antiviraux utilisés pour traiter les infections au cytomégalovirus (CMV), comme le létermovir et le ganciclovir.
- Des médicaments visant à abaisser votre tension artérielle ou à maîtriser des problèmes cardiaques, comme la nicardipine, le vérapamil et le diltiazem.
- Des anticonvulsivants, médicaments utilisés pour prévenir les convulsions, comme la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne.
- Des médicaments qui servent à traiter les problèmes d'estomac et de digestion, comme le cisapride, le métoclopramide et la cimétidine.
- Des médicaments qui servent à abaisser le taux de cholestérol, comme les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et les fibrates.
- Des inhibiteurs de la protéase, utilisés dans le traitement de l'infection au VIH, comme le ritonavir et l'indinavir, et dans le traitement de l'hépatite C, comme le bocéprévir et le télaprévir.
- La bromocriptine, utilisée pour traiter certains problèmes menstruels et hormonaux.
- Le cannabidiol, aussi appelé « CBD », qui sert à traiter certaines maladies, dont l'épilepsie.
- Le danazol, qui sert à traiter l'endométriose et les maladies fibrokystiques du sein.
- Les plantes médicinales comme le millepertuis, qui servent à traiter la dépression.
- Le jus de pamplemousse ou les produits qui en contiennent.

Comment GD-sirolimus s'administre-t-il?

- GD-sirolimus ne doit être pris que par voie orale.
- Prenez toujours GD-sirolimus exactement selon les directives de votre professionnel de la santé. Suivez ces directives à la lettre et ne modifiez pas vous-même votre dose.

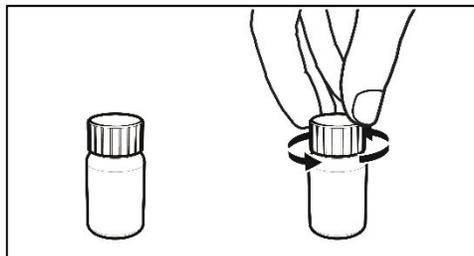
- N'arrêtez pas de prendre GD-sirolimus, à moins que votre professionnel de la santé ne vous le conseille.
- Votre professionnel de la santé fixera votre dose de GD-sirolimus et vous indiquera à quelle fréquence la prendre.
- Prenez GD-sirolimus une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour.
- On peut prendre GD-sirolimus avec ou sans aliments, à condition de toujours conserver la même habitude.
- Ne prenez JAMAIS GD-sirolimus avec un pamplemousse ou du jus de pamplemousse.
- Si vous prenez GD-sirolimus sous forme de comprimés, vous ne devez ni les écraser, ni les mâcher, ni les couper. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez de la difficulté à avaler vos comprimés.
- Si vous prenez la solution orale GD-sirolimus, évitez tout contact avec la peau, les muqueuses et les yeux. En cas de contact accidentel avec la peau ou une muqueuse, lavez-la à l'eau et au savon. En cas de contact avec les yeux, rincez-les à l'eau claire.
- Ne passez pas des comprimés à la solution orale, ou vice versa, sans en avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé, car il devra peut-être modifier votre dose.
- Si vous prenez également de la cyclosporine, vous devrez attendre 4 heures avant de prendre GD-sirolimus. Au bout de 2 à 4 mois, votre professionnel de la santé pourrait arrêter votre traitement par la cyclosporine et augmenter votre dose de GD-sirolimus.

Dose habituelle

- Adultes : 6 mg au moment de la transplantation rénale; par la suite, 2 mg chaque jour.
- Il se peut que votre professionnel de la santé modifie votre dose à cause de votre âge, de certains des autres médicaments que vous prenez, de la présence de problèmes de santé ou de la quantité de GD-sirolimus dans votre sang. Les personnes âgées (de plus de 65 ans) devront peut-être prendre une dose plus faible.

Dilution de la solution orale GD-sirolimus contenue dans un flacon :

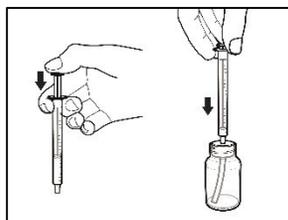
1. Ouvrez le flacon. Enlevez le couvercle de sécurité en appuyant sur les languettes et en tournant le couvercle dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.



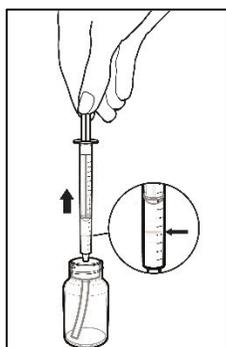
2. La première fois que vous ouvrez un flacon de solution orale GD-sirolimus, enfoncez bien l'adaptateur pour seringue (tube de plastique muni d'un bouchon) dans le flacon jusqu'à ce qu'il soit au même niveau que l'ouverture du flacon. Ne retirez pas l'adaptateur pour seringue du flacon après l'y avoir introduit.



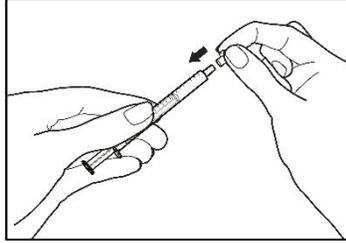
3. Utilisez une nouvelle seringue jetable ambrée pour chaque dose. Enfoncez complètement le piston de la seringue jetable ambrée, puis poussez bien la seringue dans l'ouverture de l'adaptateur.



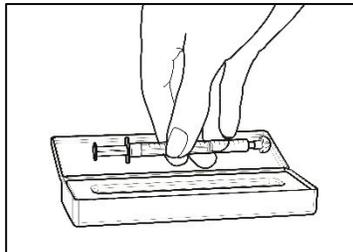
4. Prélevez la quantité prescrite de solution orale GD-sirolimus en tirant lentement sur le piston jusqu'à ce que la quantité de solution orale atteigne la marque sur la seringue correspondant à la dose prescrite. Maintenez le flacon en position verticale. Si des bulles se forment dans la solution orale prélevée dans la seringue, videz-la dans le flacon et recommencez l'étape 4. Vous devrez peut-être répéter cette étape plus d'une fois pour vous administrer votre dose.



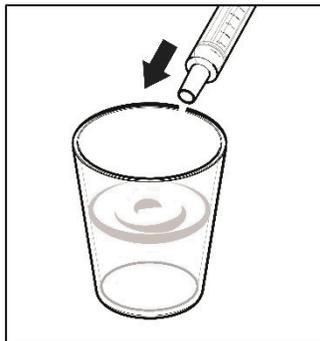
5. Votre professionnel de la santé vous a peut-être demandé de garder votre médicament avec vous. Si vous devez transporter une seringue remplie, prélevez la dose prescrite dans une seringue et fixez un capuchon au bout de la seringue – vous entendrez un déclic.



6. Placez ensuite la seringue munie du capuchon dans son étui. Une fois dans la seringue, le médicament peut être conservé à la température ambiante ou au réfrigérateur et doit être utilisé dans les 24 heures qui suivent. Il faut éviter les températures extrêmes, c'est-à-dire au-dessous de 2 °C ou au-dessus de 30 °C.



7. Pour prendre une dose de solution orale GD-sirolimus, videz la seringue dans un gobelet de verre ou de plastique renfermant au moins 2 onces ($\frac{1}{4}$ de tasse, 60 mL) d'eau ou de jus d'orange. Brassez vigoureusement le mélange pendant 1 minute et buvez-le immédiatement. Ajoutez au moins 4 onces ($\frac{1}{2}$ tasse, 120 mL) d'eau ou de jus d'orange dans le gobelet. Brassez encore vigoureusement la solution de rinçage et buvez-la immédiatement. AUCUN autre liquide, y compris le jus de pomme et le jus de pamplemousse, ne peut être utilisé. Seuls des gobelets de verre ou de plastique peuvent servir à mélanger la solution orale GD-sirolimus. La seringue et son capuchon doivent être jetés après avoir été utilisés une seule fois.



8. Gardez toujours vos flacons au réfrigérateur. Au réfrigérateur, la solution peut devenir légèrement trouble. La qualité du produit n'en est pas altérée. Si cela arrive, portez la solution orale GD-sirolimus à la température ambiante et agitez-la doucement jusqu'à ce qu'elle redevienne claire. S'il est nécessaire de nettoyer le goulot d'un flacon avant de le remettre au réfrigérateur, essuyez-le avec un linge sec pour ne pas introduire d'eau ou tout autre liquide dans le flacon.



Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de GD-sirolimus, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes. Apportez votre flacon de médicament avec son étiquette, même s'il est vide.

Dose omise

- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez l'oubli. Par la suite, continuez de prendre votre médicament comme d'habitude.
- S'il est presque temps de prendre la prochaine dose (moins de 4 heures avant), sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée et prenez toujours GD-sirolimus environ 4 heures après la cyclosporine.
- Si vous n'êtes pas certain de la procédure à suivre, appelez votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GD-sirolimus?

Lorsque vous prenez GD-sirolimus, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Cicatrisation lente des plaies
- Problèmes de vision
- Acné
- Éruption cutanée
- Constipation
- Diarrhée
- Nausées ou dérangements d'estomac
- Indigestion

- Maux de ventre
- Ballonnement abdominal
- Prise de poids
- Maux de tête
- Insomnie
- Douleurs aux articulations, aux os ou au dos
- Douleurs aux jambes ou aux muscles
- Enflure des mains, des pieds, des chevilles ou de la partie inférieure des jambes
- Tremblements
- Faiblesse, anxiété
- Chez la femme, pousse accrue des poils, surtout sur le visage, la poitrine, au bas du ventre, sur la face interne des cuisses et dans le dos.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT OU FRÉQUENT			
Infection des poumons : toux, essoufflement, sang dans les crachats, fièvre, frissons, symptômes comme ceux du rhume ou de la grippe		√	
Problèmes cardiaques : accélération du rythme cardiaque, palpitations		√	
Faible quantité de globules blancs : infection causée par des bactéries, des champignons ou des virus, fatigue, ulcères dans la bouche, feux sauvages, mal de gorge, fièvre, frissons, ganglions lymphatiques enflés, courbatures et douleurs, furoncles (clous) sur la peau, symptômes comme ceux de la grippe, douleur au moment d'uriner			√
Faible quantité de globules rouges ou de plaquettes : saignements ou apparition de bleus sans raison apparente, saignements de nez, pâleur de la peau, fatigue, essoufflement		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Troubles menstruels : absence de règles, saignements menstruels abondants et prolongés	√		
Tension artérielle élevée : maux de tête, douleur à la poitrine, problèmes de vision, tintements d'oreilles		√	
Trop faible ou trop grande quantité de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements et vertiges qui peuvent se produire au moment de se lever d'une position assise ou couchée	√		
Problèmes aux reins, y compris l'infection des reins : diminution de la quantité d'urine, sang dans l'urine, douleur ou inconfort dans le dos, le côté ou les parties génitales, fièvre, frissons, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue, manque d'appétit		√	
Kystes des ovaires : douleur ou sensation de lourdeur dans le bas-ventre, douleur lors des relations sexuelles, difficulté à passer des selles, besoin fréquent d'uriner, règles abondantes ou irrégulières, ballonnement	√		
Quantité élevée de sucre dans le sang : besoin plus fréquent d'uriner, augmentation de la faim et de la soif		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Cancer : bosse dans le cou, à l'aisselle, dans la région de la clavicule ou de l'aîne; perte de poids inattendue; apparition d'un nouveau grain de beauté ou changement de taille, de forme ou de couleur d'un grain de beauté existant		√	
RARE			
Réaction allergique (y compris toute réaction sévère sur la peau) : gêne respiratoire, étourdissements, évanouissement, accélération du rythme cardiaque, démangeaison, éruption cutanée, urticaire, peau extrêmement rouge ou qui pèle, taches violettes ou rouges tirant sur le brun sur la peau, cloques sur la peau, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, essoufflement, respiration sifflante, ganglions lymphatiques enflés, fièvre			√
Inflammation du pancréas : douleur abdominale sévère persistante qui s'accroît en position couchée, nausées, vomissements			√
Infection à <i>Clostridium difficile</i> : selles liquides, crampes abdominales sévères, accélération du rythme cardiaque, fièvre, nausées, problèmes de reins			√
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit	√		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

- Conservez la solution orale GD-sirolimus dans son contenant d'origine, à l'abri de la lumière.
- Réfrigérez la solution orale entre 2 et 8 °C sans dépasser la date de péremption indiquée sur le contenant.
- Ne PAS congeler.
- Dès que le flacon est entamé, son contenu doit être réfrigéré et utilisé dans les 30 jours suivants.
- S'il est nécessaire de nettoyer le goulot d'un flacon avant de le remettre au réfrigérateur, essuyez-le avec un linge sec pour ne pas introduire d'eau ou tout autre liquide dans le flacon.
- Au réfrigérateur, la solution peut devenir légèrement trouble. Si c'est le cas, portez votre solution orale GD-sirolimus à la température ambiante et agitez-la doucement jusqu'à ce qu'elle redevienne claire. La qualité du produit n'est pas altérée.
- Au besoin, vous pourrez conserver les flacons entre 15 et 30 °C, mais seulement pendant une période maximale de 5 jours.
- Entreposage de la solution orale GD-sirolimus dans la seringue munie d'un capuchon : La seringue remplie de solution orale GD-sirolimus peut seulement être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) ou à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) pendant un maximum de 24 heures. Jeter la seringue après un usage. La solution diluée doit être bue immédiatement.
- Les comprimés GD-sirolimus doivent être conservés entre 15 et 30 °C sans dépasser la date de péremption indiquée sur le contenant. Laissez les plaquettes alvéolées dans leur boîte pour les protéger de la lumière.

Conservez la solution orale et les comprimés GD-sirolimus hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur GD-sirolimus :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.pfizer.ca>) ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par GenMed, division de Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 18 avril 2023.