

1. IME ZDRAVILA

Rapamune 1 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 1 mg sirolimusa.
Ena 60 ml steklenica vsebuje 60 mg sirolimusa.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml vsebuje do 25 mg etanola, približno 350 mg propilenglikola (E1520) in 20 mg sojinega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina
bledo rumena do rumena raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rapamune je indicirano za preprečevanje zavrnitve organa pri odraslih bolnikih z nizkim do zmernim imunološkim tveganjem pri presaditvi ledvice. Priporočeno je, da se na začetku zdravljenja z zdravilom Rapamune 2 do 3 mesece kombinira z mikroemulzijo ciklosporina in kortikosteroidi. Zdravljenje z zdravilom Rapamune se lahko nadaljuje kot vzdrževalno zdravljenje skupaj s kortikosteroidi le pri bolnikih, pri katerih se lahko mikroemulzija ciklosporina postopoma ukine (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

Zdravilo Rapamune je indicirano za zdravljenje bolnikov s sporadično limfangioleiomiomatozo, ki imajo zmerno pljučno bolezen ali poslabšanje pljučne funkcije (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje zavrnitve organa

Zdravljenje sme uvesti in kasneje nadzorovati le ustrezno usposobljen specialist za presaditve.

Začetno zdravljenje (2 do 3 mesece po presaditvi)

Običajni režim odmerjanja zdravila Rapamune se začne s 6 mg enkratnim polnilnim peroralnim odmerkom, ki ga mora bolnik prejeti čimprej po presaditvi. Sledi odmerjanje po 2 mg enkrat na dan, dokler niso na voljo rezultati terapevtskega spremljanja zdravila (glejte *Terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka*). Odmerek zdravila Rapamune je treba nato individualno prilagoditi tako, da so najmanjše koncentracije učinkovine v stanju dinamičnega ravnovesja v polni krvi med 4 in 12 ng/ml (kromatografska metoda). Optimalno zdravljenje z zdravilom Rapamune se doseže s postopnim zmanjševanjem odmerka steroidov in mikroemulzije ciklosporina. Najmanjša koncentracija ciklosporina v stanju dinamičnega ravnovesja v prvih 2 do 3 mesecih po presaditvi naj bo med 150 in 400 ng/ml (monoklonska ali druga enakovredna metoda) (glejte poglavje 4.5).

Za zmanjšanje variabilnosti naj bolnik jemlje zdravilo Rapamune ob enakem času glede na ciklosporin, 4 ure po odmerku ciklosporina, in vedno bodisi s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Vzdrževalno zdravljenje

Ciklosporin je treba ukiniti postopoma v času od 4 do 8 tednov, odmerke zdravila Rapamune pa prilagajati tako, da je najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v polni krvi med 12 in 20 ng/ml (kromatografska metoda, glejte poglavje *Terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka*). Zdravilo Rapamune je treba uporabljati skupaj s kortikosteroidi. Pri bolnikih, pri katerih je ukinjanje ciklosporina neuspešno ali ga ni mogoče izvesti, lahko kombinirano zdravljenje z zdravilom Rapamune in ciklosporinom traja največ 3 mesece po presaditvi. Pri teh bolnikih je treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Rapamune, ko je to klinično primerno, in uvesti drug zaviralec imunske odzivnosti.

Terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka

Koncentracije sirolimusa v polni krvi je treba skrbno spremljati pri naslednjih populacijah:

- (1) pri bolnikih z okvaro jeter;
- (2) pri sočasni uporabi induktorjev ali zaviralcev CYP3A4 in/ali P-glikoproteina (P-gp) in po njihovi ukinitvi (glejte poglavje 4.5) in/ali
- (3) če odmerjanje ciklosporina znatno zmanjšamo ali prekinemo, ker so pri teh bolnikih posebne zahteve glede odmerjanja najverjetnejše.

Terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila naj ne bo edino merilo prilagajanja zdravljenja s sirolimusom. Pozornost je treba nameniti tudi kliničnim znakom/simptomom, biopsijam tkiv in laboratorijskim parametrom.

Večina bolnikov, ki je prejela 2 mg zdravila Rapamune 4 ure po ciklosporinu, je imela najmanjše koncentracije sirolimusa v stanju dinamičnega ravnovesja v polni krvi znotraj ciljnega razpona od 4 do 12 ng/ml (izražene v vrednostih kromatografske metode). Za optimalno zdravljenje je pri vseh bolnikih potrebno terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila.

Optimalno je, da prilagoditve odmerka zdravila Rapamune temeljijo na več kot eni najmanjši koncentraciji v stanju dinamičnega ravnovesja, ugotovljeni več kot 5 dni po predhodni spremembi odmerjanja.

Bolniki lahko prehajajo s peroralne raztopine zdravila Rapamune na tablete na podlagi enakega odmerka v miligramih. Priporočljiva je določitev najmanjše koncentracije zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja 1 ali 2 tedna po zamenjavi farmacevtske oblike ali jakosti tablet, za potrditev, da je najmanjša koncentracija znotraj priporočenega ciljnega razpona.

Po ukinitvi zdravljenja s ciklosporinom je priporočeni ciljni razpon najmanjših koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja od 12 do 20 ng/ml (kromatografska metoda). Ciklosporin zavira presnovo sirolimusa, zato se bo ob ukinitvi ciklosporina koncentracija sirolimusa zmanjšala, če odmerka sirolimusa ne zvečamo. Odmerek sirolimusa bo moral biti v povprečju štirikrat večji, da bo nadomestil tako odsotnost farmakokinetične interakcije (dvakratno zvečanje) kot tudi zvečane potrebe po imunosupresiji v odsotnosti ciklosporina (dvakratno zvečanje). Hitrost zvečevanja odmerka sirolimusa naj ustreza hitrosti zmanjševanja odmerka oziroma ukinitve ciklosporina.

Če so med vzdrževalnim zdravljenjem (po ukinitvi ciklosporina) potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka, lahko pri večini bolnikov te prilagoditve temeljijo na preprostem razmerju: novi odmerek zdravila Rapamune = dosedanji odmerek x (ciljna koncentracija/sedanja koncentracija). Poleg novega vzdrževalnega odmerka pride v poštev tudi polnilni odmerek, če je treba znatno zvišati najmanjše koncentracije sirolimusa: polnilni odmerek zdravila Rapamune = 3 x (novi vzdrževalni odmerek - dosedanji vzdrževalni odmerek). Največji dnevni odmerek zdravila Rapamune ne sme na noben dan preseči 40 mg. Če ocenjeni dnevni odmerek zaradi dodatka polnilnega odmerka preseže 40 mg, je treba dati polnilni odmerek v obdobju 2 dni. Najmanjše koncentracije sirolimusa je treba spremljati vsaj 3 do 4 dni po enem ali več polnilnih odmerkih.

Priporočeni razponi 24-urnih najmanjših koncentracij sirolimusa temeljijo na kromatografskih metodah. Za merjenje koncentracij sirolimusa v polni krvi so uporabljali več metod. Trenutno se v klinični praksi koncentracija sirolimusa v polni krvi meri tako s kromatografskimi kot tudi z imunološkimi metodami. Vrednosti koncentracij, dobljene s temi različnimi metodami, medsebojno niso zamenljive. Vse koncentracije sirolimusa, navedene v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila, so bile bodisi izmerjene s kromatografskimi metodami ali so bile pretvorjene v ekvivalente kromatografske metode. Ciljni razpon je treba prilagajati v skladu z metodo, uporabljeno za določanje najmanjših koncentracij sirolimusa. Ker so rezultati odvisni od metode in laboratorija in se lahko spreminjajo s časom, je treba ciljni terapevtski razpon prilagajati ob natančnem poznavanju uporabljene metode, specifične za laboratorij, zato morajo biti zdravniki s strani odgovornih predstavnikov lokalnega laboratorija stalno obveščeni o izvajanju lokalno uporabljene metode za določanje koncentracije sirolimusa.

Bolniki s sporadično limfangioleiomiomatozo (S-LAM)

Zdravljenje sme uvesti in kasneje nadzorovati le ustrezno usposobljen specialist.

Pri bolnikih s S-LAM mora biti začetni odmerek zdravila Rapamune 2 mg/dan. Po 10 do 20 dneh je treba izmeriti najmanjše koncentracije sirolimusa v stanju dinamičnega ravnovesja v polni krvi in odmerek prilagoditi tako, da vzdržujemo koncentracije med 5 in 15 ng/ml.

Pri večini bolnikov lahko prilagoditve odmerka temeljijo na preprostem razmerju: novi odmerek zdravila Rapamune = dosedanji odmerek x (ciljna koncentracija/sedanja koncentracija). Pogosto prilagajanje odmerka zdravila Rapamune na podlagi koncentracij sirolimusa, ki niso v stanju dinamičnega ravnovesja, lahko privede do prevelikega ali premajhnega odmerjanja, saj ima sirolimus dolg razpolovni čas. Po prilagoditvi vzdrževalnega odmerka zdravila Rapamune morajo bolniki novi vzdrževalni odmerek jemati vsaj 7 do 14 dni pred nadaljnjim prilagajanjem odmerka, pri čemer je treba spremljati koncentracijo zdravila. Ko dosežemo stabilen odmerek, je treba najmanj vsake 3 mesece opraviti terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila.

Podatki iz nadzorovanih študij zdravljenja S-LAM, ki traja več kot 1 leto, trenutno niso na voljo, zato je treba pri dolgotrajni uporabi zdravila ponovno oceniti korist zdravljenja s tem zdravilom.

Posebne skupine bolnikov

Pripadniki črne rase

Omejeno število podatkov kaže, da osebe črne rase (predvsem Afroameričani) po presaditvi ledvice potrebujejo večje odmerke in večjo najmanjšo koncentracijo sirolimusa za isto učinkovitost kot bolniki drugih ras. Za specifična priporočila o uporabi sirolimusa pri osebah črne rase je podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila premalo.

Starejši

Klinične študije s peroralno raztopino zdravila Rapamune niso vključevale zadostnega števila bolnikov, starejših od 65 let, za določitev ali se ti na sirolimus odzivajo drugače kot mlajši bolniki (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je očistek sirolimusa lahko zmanjšan (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je vzdrževalni odmerek zdravila Rapamune priporočljivo zmanjšati za približno polovico.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je priporočljivo skrbno spremljanje najmanjše koncentracije sirolimusa v polni krvi (glejte *Terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka*). Polnilnega odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba zaradi podaljšanega razpolovnega časa in posledično zakasnjenege dosega stanja dinamičnega ravnovesja, po prilagoditvi odmerka ali polnilnem odmerku pregled opraviti vsakih 5 do 7 dni, dokler 3 zaporedne najmanjše koncentracije ne pokažejo stabilnih koncentracij sirolimusa.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rapamune pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Rapamune je samo za peroralno uporabo.

Za zmanjšanje variabilnosti mora bolnik zdravilo Rapamune jemati vedno bodisi s hrano ali brez nje.

Bolniki se morajo izogibati soku grenivke (glejte poglavje 4.5).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Peroralna raztopina zdravila Rapamune vsebuje sojino olje. Bolniki, ki so alergični na arašide ali sojo, ne smejo jemati tega zdravila.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s presadki ledvic z velikim imunološkim tveganjem zdravila Rapamune niso zadostno proučili, zato uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih s presadki ledvic z zakasnelim delovanjem presadka lahko sirolimus zapozni okrevanje ledvičnega delovanja.

Preobčutljivostne reakcije

Uporaba sirolimusa je bila povezana s preobčutljivostnimi reakcijami, med drugim anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, angioedemom, ekfoliativnim dermatitisom in preobčutljivostnim vaskulitisom (glejte poglavje 4.8).

Sočasno zdravljenje

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (samo bolniki s presadki ledvic)

V kliničnih študijah so sirolimus uporabljali sočasno z naslednjimi učinkovinami: takrolimus, ciklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil, kortikosteroidi in citotoksična protitelesa. Sočasna uporaba sirolimusa z drugimi zaviralci imunske odzivnosti ni bila natančneje raziskana.

Med sočasno uporabo zdravila Rapamune in ciklosporina je treba spremljati delovanje ledvic. Pri bolnikih z zvečanimi koncentracijami serumskega kreatinina je treba razmisliti o ustreznem prilagajanju imunosupresijske sheme. Pri sočasni uporabi drugih zdravil, za katera je znano, da škodljivo delujejo na ledvično funkcijo, je potrebna previdnost.

Bolniki, ki so se s ciklosporinom in zdravilom Rapamune zdravili več kot 3 mesece, so imeli večje koncentracije serumskega kreatinina in manjšo izračunano hitrost glomerulne filtracije kot bolniki, zdravljeni s ciklosporinom in placebom, ali azatioprinska kontrolna skupina. Bolniki, pri katerih je bila ukinitiv ciklosporina uspešna, so imeli manjše koncentracije serumskega kreatinina in večjo izračunano hitrost glomerulne filtracije, pa tudi manjšo incidenco malignih bolezni kot bolniki, ki so še naprej prejeli ciklosporin. Nadaljevanje sočasnega zdravljenja s ciklosporinom in zdravilom Rapamune kot vzdrževalno zdravljenje ni priporočljivo.

Na podlagi podatkov iz poznejših kliničnih študij uporaba zdravila Rapamune, mofetilijevega mikofenolata in kortikosteroidov v kombinaciji z indukcijo protiteles proti receptorjem IL-2 (IL2R Ab) pri ledvičnem presadku *de novo* ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Priporočljivo je redno kvantitativno spremljanje izločanja beljakovin v urin. V študiji, v kateri so ocenjevali prehod z zaviralcev kalcinevrina na zdravilo Rapamune, za vzdrževalno zdravljenje bolnikov s presadki ledvic, so 6 do 24 mesecev po prehodu na zdravilo Rapamune pogosto opazili zvečano izločanje beljakovin v urin (glejte poglavje 5.1). Pri 2 % bolnikov v študiji so poročali tudi o na novo nastali nefrozi (nefrotskem sindromu) (glejte poglavje 4.8). Na podlagi podatkov iz odprte randomizirane študije je bil pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju po presaditvi ledvice prehod z zaviralca kalcinevrina takrolimusa na zdravilo Rapamune povezan z neugodnim varnostnim profilom brez izboljšanja učinkovitosti in zato ni priporočljiv (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba zdravila Rapamune z zaviralcem kalcinevrina lahko poveča tveganje za hemolitično-uremični sindrom/trombotično trombocitopenično purpuro/trombotično mikroangiopatijo (HUS/TTP/TMA), izzvanimi z zaviralcem kalcinevrina.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA

V kliničnih študijah so bolniki sočasno uporabo zdravila Rapamune in zaviralcev reduktaze HMG-CoA in/ali fibratov dobro prenašali. Med zdravljenjem z zdravilom Rapamune s ciklosporinom A ali brez njega je treba bolnike spremljati zaradi možnosti zvišanih lipidov, bolnike, ki prejemajo zaviralce reduktaze HMG-CoA in/ali fibrat pa je treba spremljati glede možnega razvoja rabdmiolize in drugih neželenih učinkov, ki so opisani v ustreznih povzetkih glavnih značilnosti teh zdravil.

Izoencimi citokroma P450 in P-glikoprotein

Sočasno zdravljenje s sirolimusom in močnimi zaviralci CYP3A4 in/ali izlivne črpalke več učinkovin P-glikoproteina (P-gp) (na primer ketokonazolom, vorikonazolom, itrakonazolom, telitromicinom ali klaritromicinom) lahko zviša ravni sirolimusa v krvi in ni priporočljivo.

Sočasno zdravljenje z močnimi induktorji CYP3A4 in/ali P-gp (na primer rifampicinom, rifabutinom) ni priporočljivo.

Če se sočasnemu zdravljenju z induktorji ali zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp ni mogoče izogniti, je priporočljivo spremljati najnižje koncentracije sirolimusa v polni krvi in klinično sliko bolnika med njihovo sočasno uporabo s sirolimusom in po njihovi ukinitvi. Morda bo treba prilagoditi odmerek sirolimusa (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Angioedem

Sočasna uporaba zdravila Rapamune in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE – *Angiotensin-Converting Enzyme*) je povzročila reakcije vrste angionevrotičnega edema. Zvečane vrednosti sirolimusa, na primer zaradi medsebojnega delovanja z močnimi zaviralci CYP3A4 (ob sočasni uporabi zaviralcev ACE ali brez njih), lahko prav tako poslabšajo angioedem (glejte poglavje 4.5). V nekaterih primerih je po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rapamune ali zmanjšanju njegovega odmerka angioedem izzvenel.

Pri sočasni uporabi sirolimusa in zaviralcev ACE so pri bolnikih s presadki ledvic opazili večji delež z biopsijo potrjene akutne zavrnitve (BCAR – *Biopsy Confirmed Acute Rejection*) (glejte poglavje 5.1). Bolnike, ki sočasno prejemajo sirolimus in zaviralce ACE, je treba skrbno spremljati.

Cepljenje

Imunosupresivi lahko vplivajo na odziv bolnika na cepljenje. Med zdravljenjem z imunosupresivi, tudi z zdravilom Rapamune, je učinkovitost cepiva lahko zmanjšana. Med zdravljenjem z zdravilom Rapamune se je treba izogibati uporabi živih cepiv.

Maligne bolezni

Imunosupresija lahko povzroči zvečano dovzetnost za okužbo in možen razvoj limfoma in drugih malignih bolezni, še zlasti kožnih (glejte poglavje 4.8). Kot je običajno pri bolnikih z zvečanim tveganjem za kožnega raka, je treba omejiti izpostavljanje sončni svetlobi in ultravijolični (UV) svetlobi z zaščitnimi oblačili in kremo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Okužbe

Čezmerno zaviranje imunskega sistema lahko poveča tudi dovzetnost za okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami (bakterijskimi, glivičnimi, virusnimi in protozojskimi), smrtnimi okužbami in sepsa.

Pri bolnikih s presadki ledvic sta med temi boleznimi nefropatija, povezana z virusom BK, in progresivna multifokalna encefalopatija (PML - *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), povezana z virusom JC. Te okužbe so pogosto povezane z velikim celotnim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo v resna ali smrtno nevarna stanja, ki jih morajo zdravniki upoštevati pri diferencialni diagnozi pri imunosuprimiranih bolnikih s slabšajočo se ledvično funkcijo ali nevrološkimi simptomi.

Pri bolnikih s presadki ledvic, ki niso prejeli protimikrobne profilakse, so poročali o primerih pljučnice, povzročene s *Pneumocystis carinii*. Zato je treba prvih 12 mesecev po presaditvi uporabljati protimikrobno profilakso za preprečitev s *Pneumocystis carinii* povzročene pljučnice.

Profilaksa proti citomegalovirusu (CMV) je priporočljiva prve 3 mesece po presaditvi ledvic, še zlasti pri bolnikih z zvečanim tveganjem za bolezn, ki jih povzroča CMV.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je priporočljivo skrbno spremljanje najmanjše koncentracije sirolimusa v polni krvi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je, na podlagi zmanjšanja očistka, priporočljivo zmanjšanje vzdrževalnega odmerka za polovico (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Ker je razpolovni čas pri teh bolnikih podaljšan, je po polnilnem odmerku ali spremembi odmerka potrebno dolgotrajno terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila, dokler niso dosežene stabilne koncentracije (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Populacija s presadki pljuč in jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Rapamune za imunosupresivno zdravljenje pri bolnikih s presadki jeter ali ledvic nista bili dokazani, zato taka uporaba ni priporočljiva.

V dveh kliničnih študijah pri bolnikih s presadki jeter *de novo* je bila uporaba sirolimusa s ciklosporinom ali takrolimusom povezana s porastom tromboze jetrne arterije, ki je večinoma vodila v izgubo presadka ali smrt.

V klinični študiji pri bolnikih s presajenimi jetri, randomiziranih na prehod s sheme na podlagi inhibitorja kalcinevrina (CNI - *Calcineurin Inhibitor*) na shemo na podlagi sirolimusa v primerjavi z nadaljevanjem sheme na podlagi CNI, 6-144 mesecev po presaditvi jeter niso uspeli dokazati superiornosti v hitrosti glomerulne filtracije (GFR), prilagojeni glede na izhodiščno vrednost po 12 mesecih (-4,45 ml/min oziroma -3,07 ml/min). V študiji prav tako niso uspeli dokazati neinferiornosti glede pogostnosti kombinirane izgube presadka, manjkajočih podatkov o preživetju ali smrti za skupino s preходом na sirolimus v primerjavi s skupino, ki je nadaljevala s CNI. Stopnja smrtnosti v

skupini s preходом na sirolimus je bila večja kot v skupini, ki je nadaljevala s CNI, vendar razlika ni bila statistično pomembna. Pogostnosti prezgodnje prekinitve študije, vseh neželenih učinkov skupaj (še zlasti okužb) in z biopsijo dokazanih akutnih zavrnitev presajenih jeter po 12 mesecih so bile statistično pomembno večje v skupini s preходом na sirolimus kot v skupini, ki je nadaljevala s CNI.

Pri bolnikih z *de novo* presajenimi pljuči, ki so uporabljali sirolimus kot del imunosupresivnega zdravljenja so poročali o primerih dehiscence bronhialnih anastomoz, ki so bili večinoma smrtni.

Sistemske učinki

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Rapamune, so poročali o slabšem ali zapoznelem celjenju ran, vključno z limfokelo pri bolnikih s presadki ledvic in dehiscenco rane. Podatki iz medicinske literature kažejo, da je lahko tveganje za nenormalno celjenje ran večje pri bolnikih, ki imajo indeks telesne mase (ITM) večji od 30 kg/m².

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rapamune, so poročali tudi o kopičenju tekočine, vključno s perifernimi edemi, limfedemom, plevralnim izlivom in perikardialnimi izlivi (vključno s hemodinamsko pomembnimi izlivi pri otrocih in odraslih).

Uporaba zdravila Rapamune je bila povezana z zvišanjem serumskega holesterola in trigliceridov, ki lahko zahteva zdravljenje. Bolnike, ki prejema zdravilo Rapamune, je treba z laboratorijskimi testi spremljati glede pojavnosti hiperlipidemije. Če ugotovimo hiperlipidemijo, je treba uvesti ukrepe kot so dieta, telesna dejavnost in zdravila za znižanje ravni lipidov. Pri bolnikih z ugotovljeno hiperlipidemijo je treba pred začetkom zdravljenja z zaviralci imunske odzivnosti, vključno z zdravilom Rapamune, pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem. Podobno je treba pri bolnikih s hudo trdovratno hiperlipidemijo ponovno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem nadaljnjega zdravljenja z zdravilom Rapamune.

Etanol

Peroralna raztopina zdravila Rapamune vsebuje do 3,17 volumskih % etanola (alkohola). 6 mg polnilni odmerek vsebuje do 150 mg alkohola, kar ustreza 3,80 ml piva ali 1,58 ml vina. Ta odmerek bi lahko škodoval alkoholikom in ga moramo upoštevati pri nosečnicah, doječih materah, otrocih in skupinah z velikim tveganjem, na primer bolnikih z boleznijo jeter ali epilepsijo.

Vzdrževalni odmerki po 4 mg ali manj vsebujejo manjše količine etanola (100 mg ali manj), ki so verjetno premajhne, da bi lahko škodovale.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sirolimus se obširno presnavlja preko izoenzima CYP3A4 v črevesni steni in jetrih. Sirolimus je tudi substrat za izlivno črpalko več učinkovin P-glikoproteina (P-gp), ki se nahaja v tankem črevesu. Absorpcija in poznejše izločanje sirolimusa sta torej lahko odvisna od snovi, ki vplivajo na omenjeni beljakovini. Zaviralci CYP3A4 (kot so ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromicin ali klaritromicin) zmanjšajo presnovo sirolimusa in tako zvečajo njegovo koncentracijo. Induktorji CYP3A4 (kot sta rifampicin in rifabutin) zvečajo presnovo sirolimusa in tako zmanjšajo njegovo koncentracijo. Sočasna uporaba sirolimusa in močnih zaviralcev ali induktorjev CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin (induktor CYP3A4)

Dajanje večkratnih odmerkov rifampicina je zmanjšalo koncentracije sirolimusa v polni krvi po enkratnem 10 mg odmerku peroralne raztopine zdravila Rapamune. Rifampicin je povečal izločanje sirolimusa za približno 5,5-krat ter zmanjšal AUC za približno 82 % in C_{max} za približno 71 %. Sočasna uporaba sirolimusa in rifampicina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Ketokonazol (zaviralec CYP3A4)

Dajanje večkratnih odmerkov ketokonazola je znatno spremenilo hitrost in obseg absorpcije sirolimusa ter izpostavljenost sirolimusu pri peroralni raztopini zdravila Rapamune, kar je vidno iz povečanja vrednosti C_{max} , t_{max} in AUC sirolimusa za 4,4-krat, 1,4-krat oziroma 10,9-krat. Sočasna uporaba sirolimusa in ketokonazola ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Vorikonazol (zaviralec CYP3A4)

Sočasna uporaba sirolimusa (2 mg v enkratnem odmerku) z večkratnimi, peroralnimi odmerki vorikonazola (1 dan 400 mg na 12 ur, nato 8 dni 100 mg na 12 ur) je pri zdravih osebah povzročila povečanje vrednosti C_{max} in AUC sirolimusa v povprečju za 7- oziroma 11-krat. Sočasna uporaba sirolimusa in vorikonazola ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Diltiazem (zaviralec CYP3A4)

Sočasna uporaba 10 mg peroralne raztopine zdravila Rapamune in 120 mg diltiazema je bistveno spremenila biološko uporabnost sirolimusa. Vrednosti C_{max} , t_{max} in AUC sirolimusa so se povečale za 1,4-krat, 1,3-krat oziroma 1,6-krat. Sirolimus ni vplival na farmakokinetiko diltiazema niti njegovih presnovkov, deacetildiltiazema in demetildiltiazema. Pri sočasni uporabi sirolimusa in diltiazema je treba spremljati koncentracije sirolimusa v krvi in po potrebi prilagoditi odmerke.

Verapamil (zaviralec CYP3A4)

Uporaba večkratnih odmerkov verapamila in peroralne raztopine sirolimusa je pomembno vplivala na razmerje in obseg absorpcije obeh zdravil. Vrednosti C_{max} , t_{max} in AUC sirolimusa v polni krvi so se povečale za 2,3-krat, 1,1-krat oziroma 2,2-krat. Vrednosti C_{max} in AUC S(-)-verapamila v plazmi sta se povečali za 1,5-krat, vrednost t_{max} pa se je zmanjšala za 24 %. Ravni sirolimusa je treba spremljati in po potrebi ustrezno zmanjšati odmerka obeh zdravil.

Eritromicin (zaviralec CYP3A4)

Uporaba večkratnih odmerkov eritromicina in peroralne raztopine sirolimusa je pomembno zvečala razmerje in obseg absorpcije obeh zdravil. Vrednosti C_{max} , t_{max} in AUC sirolimusa v polni krvi so se povečale za 4,4-krat, 1,4-krat oziroma 4,2-krat. Vrednosti C_{max} , t_{max} in AUC eritromicina v plazmi so se povečale za 1,6-krat, 1,3-krat in 1,7-krat. Ravni sirolimusa je treba spremljati in po potrebi ustrezno zmanjšati odmerka obeh zdravil.

Ciklosporin (substrat za CYP3A4)

Ciklosporin A (CsA) je močno zvečal hitrost in obseg absorpcije sirolimusa. Uporaba sirolimusa sočasno s CsA (5 mg), 2 uri (5 mg) ali 4 ure (10 mg) po dajanju CsA (300 mg), je povečala vrednost AUC sirolimusa za približno 183 %, 141 % oziroma 80 %. Učinek CsA se je kazal tudi s povečanjem vrednosti C_{max} in t_{max} sirolimusa. Uporaba sirolimusa 2 uri pred uporabo CsA ni vplivala na vrednosti C_{max} in AUC sirolimusa. Enkratni odmerek sirolimusa, dan zdravim prostovoljcem sočasno ali v razmaku 4 ur, ni spremenil farmakokinetike ciklosporina (mikroemulzije). Priporočljivo je, da zdravilo Rapamune damo 4 ure po ciklosporinu (mikroemulzija).

Kanabidiol (zaviralec P-gp)

Pri sočasnem zdravljenju s kanabidiolom so poročali o zvišanih ravneh sirolimusa v krvi. Sočasna uporaba kanabidiola in drugega peroralnega zaviralca mTOR v študiji pri zdravih prostovoljcih je povzročila približno 2,5-kratno povečanje izpostavljenosti zaviralcu mTOR, izmerjeno s C_{max} in AUC, ker kanabidiol zavira črevesno izločanje s pomočjo P-gp. Pri sočasnem dajanju kanabidiola in zdravila Rapamune je potrebna previdnost in skrbno spremljanje bolnika glede neželenih učinkov. Spremljajte ravni sirolimusa v krvi in po potrebi prilagajajte njegov odmerek (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Peroralni kontraceptivi

Pri sočasni uporabi peroralne raztopine zdravila Rapamune in kombinacije 0,3 mg norgestrela in 0,03 mg etinilestradiola niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Čeprav izsledki študije medsebojnega delovanja enkratnega odmerka s peroralnim kontraceptivom ne kažejo farmakokinetičnega medsebojnega delovanja, ni izključena možnost sprememb farmakokinetike, ki bi lahko vplivale na učinkovitost zaščite pred zanositvijo pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Rapamune.

Druge možne interakcije

Zaviralci CYP3A4 lahko zmanjšajo presnovo sirolimusa in povečajo njegove koncentracije v krvi. Taki zaviralci so nekateri antimikotiki (npr. klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol), nekateri antibiotiki (npr. troleandomicin, telitromicin, klaritromicin), nekateri zaviralci proteaz (npr. ritonavir, indinavir, boceprevir in telaprevir), nikardipin, bromokriptin, cimetidin, danazol in letermovir.

Induktorji CYP3A4 lahko povečajo presnovo sirolimusa in zmanjšajo njegove koncentracije v krvi (npr. šentjanževka (*Hypericum perforatum*), antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin).

V *in vitro* poskusih sirolimus zavira humani jetrni mikrosomski citokrom P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4/5, vendar ni pričakovati, da bi učinkovina zavirala aktivnost teh izoencimov tudi *in vivo*, saj so koncentracije sirolimusa, potrebne za inhibicijo, mnogo večje od tistih, ki jih izmerijo pri bolnikih, ki prejemajo terapevtske odmerke zdravila Rapamune. Zaviralci P-gp lahko zmanjšajo izločanje sirolimusa iz črevesnih celic in povečajo koncentracije sirolimusa.

Sok grenivke vpliva na presnovo, povezano z izoencimom CYP3A4, zato se je treba njegovi uporabi med zdravljenjem izogibati.

Farmakokinetično medsebojno delovanje lahko opazimo pri prokinetično delujočih učinkovinah z delovanjem na prebavila, kot sta cisaprid in metoklopramid.

Med sirolimusom in naslednjimi učinkovinami niso opazili klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj: aciklovirj, atorvastatin, digoksin, glibenklamid, metilprednizolon, nifedipin, prednizolon in trimetoprim/sulfametoksazol.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Med zdravljenjem z zdravilom Rapamune in še 12 tednov po koncu zdravljenja z zdravilom Rapamune je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi sirolimusa pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Rapamune ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem z zdravilom Rapamune in do 12 tednov po koncu zdravljenja je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Dojenje

Po dajanju radioaktivno označenega sirolimusa se je radioaktivnost pojavila v mleku podganjih samic. Ni znano, ali se sirolimus izloča tudi v materino mleko. Zaradi možnosti pojava neželenih učinkov sirolimusa pri dojenih otrocih, je med zdravljenjem z zdravilom Rapamune priporočljivo prenehati z dojenjem.

Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rapamune, so ugotovili poslabšanje parametrov semenčic. Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rapamune so bili ti učinki v večini primerov reverzibilni (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rapamune nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojevi niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri preprečevanju zavrnitve organa pri presaditvi ledvic

Najpogosteje poročani neželeni učinki (pojavili so se pri > 10 % bolnikov) so trombocitopenija, anemija, pireksija, hipertenzija, hipokaliemija, hipofosfatemija, okužba sečil, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, bolečine v trebuhu, limfokela, periferni edemi, artralgijska bolečina, akne, diareja, bolečina, zaprtje, navzea, glavobol, zvišanje kreatinina v krvi in zvišanje laktat-dehidrogenaze (LDH) v krvi.

Incidenca kateregakoli neželenega učinka se lahko zveča z zvečanjem najnižje koncentracije sirolimusa.

Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih študij in izkušnjah v obdobju trženja.

Neželeni učinki so znotraj organskega sistema navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih pričakujejo pojav neželenega učinka) z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posamezni razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Večina bolnikov je bila zdravljenih po imunosupresivnih shemah, ki so vključevale zdravilo Rapamune v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili.

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica, glivična okužba, virusna okužba, bakterijska okužba, okužba s herpes simpleksom, okužba sečil	sepsa, pielonefritis, okužba s citomegalovirusom; herpes zoster, ki ga povzroča virus <i>varicella zoster</i>	s <i>Clostridium difficile</i> povzročen kolitis, okužba z mikobakterijami (vključno s tuberkulozo), okužba z virusom Epstein-Barr		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		nemelanomski kožni rak*	limfom*, maligni melanom*, potransplantacijska limfoproliferativna motnja		nevroendokrini karcinom kože*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija, anemija, levkopenija	hemolitično-uremični sindrom, nevtropenija	pancitopenija, trombotična trombocitopenična purpura		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (vključno z angioedemom, anafilaktično reakcijo in anafilaktoidno reakcijo)			
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija, hipofosfatemija, hiperlipidemija (vključno s hiperholesterolemijo), hiperglikemija, hipertrigliceridemija, sladkorna bolezen				
Bolezni živčevja	glavobol				sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije
Srčne bolezni	tahikardija	perikardialni izliv			
Žilne bolezni	hipertenzija, limfokela	venska tromboza (vključno z globoko vensko trombozo)	limfedem		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		pljučna embolija, pnevmonitis*, plevralni izliv, epistaksa	pljučna krvavitev	alveolarna proteinoza	

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, zaprtje, diareja, navzea	pankreatitis, stomatitis, ascites			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalni izvidi testov jetrne funkcije (vključno z zvišanjem alanin-aminotransferaze in zvišanjem aspartat-aminotransferaze)		odpoved jeter*		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, akne		eksfoliativni dermatitis	preobčutljivostni vaskulitis	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	osteonekroza			
Bolezni sečil	proteinurija		nefrotski sindrom (glejte poglavje 4.4), fokalna segmentna glomeruloskleroza*		
Motnje reprodukcije in dojk	motnje menstrualnega cikla (vključno z amenorejo in menoragijo)	ovarijske ciste			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edemi, periferni edemi, pireksija, bolečina, slabše celjenje*				
Preiskave	zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi, zvišanje kreatinina v krvi				

*Glejte nadaljevanje.

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunosupresija povečuje dovzetnost za limfome in druge malignome, zlasti malignome na koži (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z zdravilom Rapamune, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, in o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC.

Poročali so o hepatotoksičnosti. Tveganje se lahko poveča z zvečanjem najmanjše koncentracije sirolimusa. Ob zvečani najmanjši koncentraciji sirolimusa so poročali o redkih primerih nekroze jeter s smrtnim izidom.

Pri bolnikih, zdravljenih po imunosupresivni shemi, vključno z zdravilom Rapamune, so se pojavili primeri intersticijske bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom, redko z bronhiolitis obliterans organizirano pljučnico (BOOP – *Bronchiolitis Obliterans Organising Pneumonia*) in pljučno fibrozo), nekateri s smrtnim izidom, brez identificirane infekcijske etiologije. V nekaterih primerih je intersticijska bolezen pljuč po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rapamune ali zmanjšanju njegovega odmerka izzvenela. Tveganje se lahko poveča z zvečanjem najmanjše koncentracije sirolimusa.

Poročali so o slabšem celjenju po presaditveni operaciji, vključno z dehiscenco fascije, postoperativno hernijo in uničenjem anastomoze (npr. rane, žilne, dihalne, ureterne, biliarne).

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rapamune, so ugotovili poslabšanje parametrov semenčic. Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rapamune so bili ti učinki v večini primerov reverzibilni (glejte poglavje 5.3).

Pri bolnikih z zakasnelim delovanjem presadka lahko sirolimus zapozni okrevanje ledvičnega delovanja.

Sočasna uporaba sirolimusa z zaviralcem kalcinevrina lahko poveča tveganje za hemolitično-uremični sindrom/trombotično trombocitopenično purpuro/trombotično mikroangiopatijo (HUS/TTP/TMA), izzvanimi z zaviralcem kalcinevrina.

Poročali so o fokalni segmentni glomerulosklerozi.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rapamune, so poročali tudi o kopičenju tekočine, vključno s perifernimi edemi, limfedemom, plevralnim izlivom in perikardialnimi izlivi (vključno s hemodinamsko pomembnimi izlivi pri otrocih in odraslih).

V študiji varnosti in učinkovitosti prehoda zdravljenja z zaviralcev kalcinevrina na sirolimus (s ciljno koncentracijo 12-20 ng/ml) pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju po presaditvi ledvice so pri podskupini bolnikov (n = 90) z izhodiščno glomerulno filtracijo manj kot 40 ml/min vključevanje v študijo ustavili (glejte poglavje 5.1). Delež resnih neželenih učinkov, vključno s pljučnico, akutno zavrnitvijo, izgubo presadka in smrtjo, je bil namreč v tej podskupini, zdravljeni s sirolimusom, večji (n = 60, mediani čas po presaditvi je 36 mesecev).

Poročali so o ovarijskih cistah in motnjah menstrualnega cikla (vključno z amenorejo in menoragijo). Bolnice s simptomatskimi ovarijskimi cistami je treba nadalje oceniti. Incidenca ovarijskih cist je lahko večja pri ženskah pred menopavzo, v primerjavi z ženskami v postmenopavzi. V nekaterih primerih so po prenehanju jemanja zdravila Rapamune ovarijske ciste in motnje menstrualnega cikla izzvenele.

Pediatrična populacija

Nadzorovane klinične študije z odmerki, primerljivimi s tistimi, ki se trenutno uporabljajo pri zdravljenju z zdravilom Rapamune pri odraslih, pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, niso bile izvedene.

Varnost so ocenjevali v nadzorovani klinični študiji, v katero so bili vključeni bolniki po ledvični presaditvi, mlajši od 18 let in z velikim imunološkim tveganjem, kar pomeni z anamnezo ene ali več epizod akutne zavrnitve alogenega presadka in/ali prisotnostjo kronične nefropatije alogenega presadka ob ledvični biopsiji (glejte poglavje 5.1). Uporaba zdravila Rapamune sočasno z zaviralci kalcinevrina in kortikosteroidi je bila povezana z zvečanim tveganjem za poslabšanje ledvične funkcije, nenormalne izvide serumskih lipidov (med drugim z zvišanimi trigliceridi in holesterolom) in

okužbe sečil. Preučevana shema zdravljenja (kontinuirana uporaba zdravila Rapamune sočasno z zaviralcem kalcinevrina) za odrasle ali pediatrične bolnike ni indicirana (glejte poglavje 4.1).

V drugi študiji, v katero so bili vključeni bolniki po ledvični presaditvi, stari največ 20 let, in ki je bila namenjena oceni varnosti postopnega zmanjševanja odmerka kortikosteroidov (z začetkom šest mesecev po presaditvi) iz imunosupresivnega režima zdravljenja, začetega ob presaditvi, ki je vključeval polno imunosupresijo z zdravilom Rapamune in z zaviralcem kalcinevrina sočasno z indukcijo basiliksimaba, so pri 19 (6,9 %) od 274 vključenih bolnikov poročali o razvoju potransplantacijske limfoproliferativne bolezni (PTLD – *Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder*). Med 89 bolniki, ki so bili pred presaditvijo dokazano seronegativni za virus Epstein-Barr (EBV), se je PTLD razvila pri 13 (15,6 %) bolnikih. Vsi bolniki, pri katerih se je razvila PTLD, so bili mlajši od 18 let.

Zaradi nezadostnih izkušenj pri otrocih in mladostnikih uporabe zdravila Rapamune pri tej starostni skupini ni mogoče priporočiti (glejte poglavje 4.2).

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih s S-LAM

Varnost so ocenjevali v nadzorovani študiji, v kateri je sodelovalo 89 bolnikov z LAM, od katerih je S-LAM imelo 81 bolnikov in od katerih so jih z zdravilom Rapamune zdravili 42 (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki zdravila, ki so jih opazili pri bolnikih s S-LAM, so bili skladni z znanim varnostnim profilom zdravila za indikacijo preprečevanja zavrtnitve organa pri presaditvi ledvic, dodatno pa so opazili tudi zmanjšanje telesne mase, o katerem so v študiji pogosteje poročali pri uporabi zdravila Rapamune kot pri uporabi placeba (pogosto (9,5 %) v primerjavi s pogosto (2,6 %)).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Dosedanje izkušnje s prevelikim odmerjanjem so skromne. Pri enem bolniku je po zaužitju 150 mg zdravila Rapamune prišlo do atrijske fibrilacije. Na splošno so neželeni učinki pri prevelikem odmerjanju enaki tistim, ki so navedeni v poglavju 4.8. V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba uvesti splošne podporne ukrepe. Zaradi slabe vodotopnosti sirolimusa in precejšnje vezave na eritrocite in plazemske beljakovine predvidevajo, da zdravila Rapamune ni mogoče odstraniti z dializo, vsaj ne v pomembnejši meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti; oznaka ATC: L04AA10.

Sirolimus zavira aktivacijo limfocitov T na večino dražljajev, in sicer tako, da zavre od kalcija odvisni in od kalcija neodvisni intracelularni prenos signalov. Študije so pokazale, da so ti učinki posledica mehanizma, ki je drugačen kot pri ciklosporinu, takrolimusu in drugih zdravilih za zaviranje imunske odzivnosti. Eksperimentalni dokazi kažejo, da se sirolimus veže na specifično beljakovino FKPB-12 v citosolu in da nastali kompleks sirolimus-FKPB-12 zavira aktivacijo tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR – *mammalian Target of Rapamycin*), kinaze, ki je ključna za nadaljevanje celičnega cikla pri sesalcih. Zaviranje mTOR vodi v blokado številnih specifičnih poti za prenos signalov. Končni rezultat je zaviranje aktivacije limfocitov, kar vodi do imunosupresije.

Pri živalih sirolimus deluje neposredno na aktivacijo limfocitov T in B in tako zavira imunske posredovane reakcije, kot je zavrnitev alogenega presadka.

LAM vključuje infiltracijo pljučnega tkiva s celicami, podobnimi celicam gladkih mišic, v katerih so prisotne inaktivirajoče mutacije gena za kompleks tuberozne skleroze (KTS) (celice LAM). Izguba funkcije gena za KTS aktivira signalno pot mTOR, kar povzroči proliferacijo celic in sproščanje limfangiogenih rastnih dejavnikov. Sirolimus zavira aktivirano pot mTOR in s tem proliferacijo celic LAM.

Klinične študije

Preprečevanje zavrnitve organa

Bolnike z majhnim do zmernim imunološkim tveganjem, vključno z bolniki z alogenim ledvičnim presadkom umrlega ali živega darovalca, so vključili v študijo III. faze ukinitve ciklosporina-vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Rapamune. Vključili so tudi bolnike po ponovni presaditvi, pri katerih se je prejšnja presajena ledvica ohranila vsaj 6 mesecev po presaditvi. Ciklosporina niso ukinitli pri bolnikih, ki so imeli akutno zavrnitveno reakcijo stopnje 3 po Banffu, pri tistih, ki so bili odvisni od dialize, tistih, ki so imeli serumski kreatinin višji od 400 $\mu\text{mol/l}$, ali tistih, ki so imeli nezadostno delovanje ledvic, da bi lahko prenesli ukinitve ciklosporina. Število bolnikov z velikim imunološkim tveganjem za zavrnitev presadka v študijah ukinitve ciklosporina-vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Rapamune ni bilo zadostno zato taka shema zdravljenja za njih ni priporočljiva.

Po 12, 24 in 36 mesecih je bilo preživetje presadkov in bolnikov v obeh skupinah podobno. Po 48 mesecih je bila razlika v preživetju presadka statistično pomembna v korist skupine z zdravilom Rapamune po ukinitvi ciklosporina v primerjavi s skupino, ki se je zdravila z zdravilom Rapamune in ciklosporinom (ne glede na vključenost ali izključenost bolnikov, izgubljenih za spremljanje). V skupini po ukinitvi ciklosporina je bila zavrnitev, dokazana s prvo biopsijo, pomembno pogostejša kot v skupini z vzdrževalnim zdravljenjem s ciklosporinom v času od randomizacije do 12 mesecev po randomizaciji (9,8 % proti 4,2 %). Nato razlika med obema skupinama ni bila več statistično pomembna.

Povprečna izračunana hitrost glomerulne filtracije (GFR) pri 12, 24, 36, 48 in 60 mesecih je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rapamune po ukinitvi ciklosporina pomembno večja kot pri tistih, ki so se zdravili z zdravilom Rapamune in ciklosporinom. Na podlagi analize podatkov po 36. mesecu, ki je pokazala naraščajočo razliko v preživetju presadka in ledvičnem delovanju, pa tudi pomembno nižji krvni tlak v skupini po ukinitvi ciklosporina, so se odločili za izključitev preskušancev iz skupine, ki je prejela zdravilo Rapamune in ciklosporin. Do 60. meseca je bila incidenca ne-kožnih malignih bolezni v kohorti, ki je nadaljevala z zdravljenjem s ciklosporinom pomembno večja kot v kohorti, ki so ji ciklosporin ukinitli (8,4 % proti 3,8 %). Pri karcinomu kože je bil mediani čas do prvega pojava pomembno odložen.

Varnost in učinkovitost prehoda z zaviralcev kalcinevrina na zdravilo Rapamune pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju po presaditvi ledvice (6-120 mesecev po presaditvi) so ocenjevali v randomiziranem, multicentričnem nadzorovanem preskušanju, stratificiranem glede na izračunano GFR ob izhodišču (20 ml/min do 40 ml/min v primerjavi z več kot 40 ml/min). Sočasno dana imunosupresivna zdravila so vključevala mofetiljev mikofenolat, azatioprin in kortikosteroide.

Vključevanje v skupino bolnikov z izračunano izhodiščno GFR, manjšo od 40 ml/min, so zaradi varnostnih razlogov prekinili (glejte poglavje 4.8).

V skupini bolnikov z izhodiščno izračunano GFR, večjo od 40 ml/min, se ledvična funkcija na splošno ni izboljšala. Pogostnost akutne zavrnitve, izgube presadka in smrti je bila po 1 in 2 letih podobna. Neželeni učinki zaradi zdravljenja so se pogosteje pojavljali v prvih 6 mesecih po prehodu na zdravilo Rapamune. V skupini z izhodiščno izračunano GFR nad 40 ml/min sta bili po 24 mesecih razmerji povprečnih in medianih vrednosti beljakovin v urinu v primerjavi z vrednostmi kreatinina v skupini po prehodu na zdravilo Rapamune pomembno večji kot v skupini, ki je zdravljenje nadaljevala z zaviralci kalcinevrina (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o novo nastali nefrozi (nefrotskem sindromu) (glejte poglavje 4.8).

Po 2 letih je bila pogostnost ne-melanomskih kožnih malignih bolezni v skupini, ki je prešla na zdravilo Rapamune pomembno manjša kot v skupini, ki je zdravljenje nadaljevala z zaviralci kalcinevrina (1,8 % oziroma 6,9 %). V podskupini bolnikov, vključenih v študijo in z izhodiščno GFR večjo od 40 ml/min ter normalnim izločanjem beljakovin v urin, je bila po 1 in 2 letih izračunana GFR pri bolnikih, ki so prešli na zdravilo Rapamune večja kot v odgovarjajoči podskupini bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z zaviralci kalcinevrina. Pogostnost akutne zavrnitve, izgube presadka in smrti je bila podobna, izločanje beljakovin v urin pa se je v podskupini, ki je prejela zdravilo Rapamune, zvečalo.

V odprti, randomizirani, primerjalni in multicentrični študiji, v kateri so bolniki s presadki ledvic prešli s takrolimusom na sirolimus 3 do 5 mesecev po presaditvi ali so ostali na takrolimusu, po 2 letih ni bilo pomembne razlike v ledvični funkciji. V skupini, ki je prešla na sirolimus, je bilo v primerjavi s skupino na takrolimusu več neželenih učinkov (99,2 % v primerjavi z 91,1 %, $p = 0,002^*$) in več prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov (26,7 % v primerjavi s 4,1 %, $p < 0,001^*$). Incidenca z biopsijo potrjene akutne zavrnitve je bila v obdobju 2 let večja ($p = 0,020^*$) pri bolnikih v skupini s sirolimusom (11; 8,4 %) v primerjavi s skupino s takrolimusom (2; 1,6 %). Večina zavrnitev v skupini s sirolimusom je bila blagih (8 od 9 [89 %] z limfociti T povezanih BCAR, 2 od 4 [50 %] s protitelesi povezanih BCAR). Bolniki, ki so ob isti biopsiji imeli s protitelesi povezano zavrnitev in z limfociti T povezano zavrnitev, so šteli v vsako kategorijo enkrat. Pri več bolnikih, ki so prešli na sirolimus, se je na novo pojavila sladkorna bolezen, opredeljena kot 30 dni ali več stalne ali vsaj 25 dni neprekinjene (brez prekinitve) uporabe kateregakoli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni po randomizaciji, glukoza na tešče ≥ 126 mg/dl ali glukoza ne na tešče ≥ 200 mg/dl po randomizaciji (18,3 % v primerjavi s 5,6 %, $p = 0,025^*$). V skupini s sirolimusom so opazili manjšo incidenco ploščatoceličnega karcinoma kože (0 % v primerjavi s 4,9 %).

*opomba: vrednosti p niso nadzorovane za večkratno testiranje.

V dveh multicentričnih kliničnih študijah je bila pri bolnikih z *de novo* ledvičnim presadkom, zdravljenih s sirolimusom, mofetilijevim mikofenolatom (MMF), kortikosteroidi in antagonistom receptorjev IL-2, pogostnost akutne zavrnitve pomembno večja in smrtni izid številčno pogostejši kot pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem kalcinevrina, MMF, kortikosteroidi in antagonistom receptorjev IL-2 (glejte poglavje 4.4). Ledvična funkcija v skupini z zdravljenjem s sirolimusom *de novo* brez zaviralca kalcinevrina se ni izboljšala. V eni od študij so uporabili skrajšano shemo odmerjanja daklizumaba.

V randomiziranem, primerjalnem vrednotenju ramiprila v primerjavi s placebom za preprečevanje proteinurije pri bolnikih s presajeno ledvico, ki so prešli z zaviralcev kalcinevrina na sirolimus, so po 52 tednih opazili razliko v številu bolnikov z BCAR [13 (9,5 %) v skupini, ki je prejela ramipril, v primerjavi s 5 (3,2 %) v skupini, ki je prejela placebo; $p = 0,073$]. Pri bolnikih z začetnim odmerkom ramiprila 10 mg je bil delež tistih z BCAR večji (15 %) kot pri bolnikih z začetnim odmerkom ramiprila 5 mg (5 %). Večina zavrnitev se je pojavila v prvih 6 mesecih po prehodu in je bila blagih; med študijo niso poročali o izgubi presadka (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s sporadično limfangioleiomiomatozo (S-LAM)

Varnost in učinkovitost zdravila Rapamune za zdravljenje S-LAM so ocenjevali v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, nadzorovanem preskušanju. V tej študiji so pri bolnikih s KTS-LAM ali S-LAM zdravilo Rapamune (odmerek, prilagojen na koncentracijo 5-15 ng/ml) primerjali s placebom v 12-mesečnem obdobju zdravljenja, ki mu je sledilo 12-mesečno obdobje opazovanja. V 13 raziskovalnih centrih v Združenih državah, Kanadi in na Japonskem so v študijo vključili 89 bolnikov, od katerih jih je S-LAM imelo 81, ki so jih randomizirali tako, da je 39 bolnikov s S-LAM prejelo placebo in 42 bolnikov zdravilo Rapamune. Ključno vključitveno merilo je bil forsirani izdihani volumen zraka v 1. sekundi (FEV1 – *Forced Expiratory Volume in 1 second*) po uporabi bronhodilatatorja $\leq 70\%$ predvidene vrednosti med obiskom ob izhodišču. Vključeni bolniki s S-LAM so imeli zmerno napredovalo pljučno bolezen z izhodiščnim FEV1 $49,2 \pm 13,6\%$ predvidene vrednosti (povprečje \pm standardna deviacija [SD]). Primarni opazovani dogodek je bila razlika med skupinama v stopnji spremembe FEV1 (naklon). V obdobju zdravljenja pri bolnikih s S-LAM je povprečni naklon FEV1 \pm standardna napaka [SE – *Standard Error*] znašal -12 ± 2 ml na mesec v skupini s placebom in $0,3 \pm 2$ ml na mesec v skupini z zdravilom Rapamune ($p < 0,001$). Absolutna razlika med skupinama v povprečni spremembi FEV1 v obdobju zdravljenja je bila 152 ml ali približno 11 % povprečnega FEV1 ob vključitvi v študijo.

V primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, so se v skupini bolnikov s S-LAM, ki je prejela sirolimus, od izhodišča do 12. meseca izboljšali izmerjeni forsirana vitalna kapaciteta (-12 ± 3 v primerjavi s 7 ± 3 ml na mesec, $p < 0,001$), serumski rastni dejavnik D žilnega endotelija (VEGF-D – *Vascular Endothelial Growth Factor D*; $-8,6 \pm 15,2$ v primerjavi z $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml na mesec, $p < 0,001$) ter kakovost življenja (ocena kakovosti življenja po vizualni analogni lestvici [VAS-QOL – *Visual Analogue Scale – Quality of Life*]: $-0,3 \pm 0,2$ v primerjavi z $0,4 \pm 0,2$ na mesec, $p = 0,022$) in funkcionalna zmogljivost ($-0,009 \pm 0,005$ v primerjavi z $0,004 \pm 0,004$ na mesec, $p = 0,044$). Med skupinama v tem obdobju ni bilo pomembnih razlik v spremembi funkcionalne rezidualne kapacitete, razdalje med 6-minutnim preizkusom hoje, difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid ali ocene splošnega dobrega počutja pri bolnikih s S-LAM.

Pediatrična populacija

Zdravilo Rapamune so ocenjevali v 36-mesečni nadzorovani klinični študiji, v katero so bili vključeni bolniki po ledvični presaditvi, mlajši od 18 letin z velikim imunološkim tveganjem, kar pomeni z anamnezo ene ali več epizod akutne zavrnitve alogenega presadka in/ali prisotnostjo kronične nefropatije alogenega presadka ob ledvični biopsiji. Preskušanci so prejeli bodisi zdravilo Rapamune (ciljne koncentracije sirolimusa od 5 do 15 ng/ml) sočasno z zaviralcem kalcinevrina in kortikosteroidi bodisi imunosupresijo na osnovi zaviralca kalcinevrina brez zdravila Rapamune. Glede prvega pojava z biopsijo potrjene akutne zavrnitve presadka, izgube presadka ali smrti za skupino z zdravilom Rapamune niso uspeli dokazati superiornosti v primerjavi s kontrolno skupino. V vsaki skupini je prišlo do ene smrti. Uporaba zdravila Rapamune sočasno z zaviralci kalcinevrina in kortikosteroidi je bila povezana z zvečanim tveganjem za poslabšanje ledvične funkcije, nenormalne izvide serumskih lipidov (med drugim zvišane trigliceride in celotni holesterol) in okužbe sečil (glejte poglavje 4.8).

V pediatrični klinični študiji po presaditvi so opazili nesprejemljivo visoko pogostnost PTLD, ko so otrokom in mladostnikom poleg zaviralcev kalcinevrina, basiliksimaba in kortikosterodiov v polnih odmerkih dajali še zdravilo Rapamune v polnem odmerku (glejte poglavje 4.8).

V retrospektivnem pregledu venookluzivne bolezni (VOD – *Veno-Occlusive Disease*) jeter pri bolnikih, pri katerih so opravili mieloablativno presaditev matičnih celic s ciklofosfamidom in obsevanjem celega telesa, so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rapamune, posebno pri sočasni uporabi metotreksata, opazili zvečano pojavnost VOD jeter.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Peroralna raztopina

Po uporabi peroralne raztopine zdravila Rapamune se sirolimus hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v krvi pri zdravih prostovoljcih po enkratnem odmerku v 1 uri, pri bolnikih s stabilnim alogenim presadkom ledvice po večkratnih odmerkih pa v 2 urah. Sistemska biološka uporabnost sirolimusa pri sočasni uporabi s ciklosporinom je približno 14 %. Po ponavljajočih se odmerkih se povprečna koncentracija sirolimusa v krvi poveča za približno 3-krat. Končni razpolovni čas pri stabilnih bolnikih po presaditvi ledvice po večkratnih peroralnih odmerkih je znašal 62 ± 16 ur. Efektivni razpolovni čas pa je krajši in srednje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po 5 do 7 dneh. Razmerje koncentracij sirolimusa v krvi in plazmi (B/P – *Blood to Plasma ratio*) je 36, kar kaže, da sirolimus obširno prehaja v krvne celice.

Sirolimus je substrat tako za citokrom P450 IIIA4 (CYP3A4) kot za P-glikoprotein. Obširno se presnavlja z O-demetilacijo in/ali hidrosilacijo. V krvi so opredelili sedem pomembnejših presnovkov, med njimi hidroksilno, demetilno in hidroksidemetilno obliko. V polni krvi pri človeku prevladuje sirolimus, ki prispeva več kot 90 % učinka zaviranja imunske odzivnosti. Po enkratnem odmerku s ^{14}C označenega sirolimusa pri zdravih prostovoljcih so večino radioaktivnosti (91,1 %) izmerili v blatu in le manjšo količino (2,2 %) v urinu.

V klinične študije zdravila Rapamune ni bilo vključenih dovolj bolnikov, starejših od 65 let, da bi lahko ugotovili, ali se le-ti na zdravljenje odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Najmanjše krvne koncentracije sirolimusa pri 35 bolnikih s presajeno ledvico, starejših od 65 let, so bile podobne kot pri populaciji odraslih bolnikov ($n = 822$), starih od 18 do 65 let.

Pri pediatričnih bolnikih na dializi (30 do 50 % zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije) je bil povprečni na telesno maso normaliziran očistek CL/F večji pri mlajših pediatričnih bolnikih (v starostni skupini od 5 do 11 let – 580 ml/h/kg) kot pri starejših (od 12 do 18 let – 450 ml/h/kg) v primerjavi z odraslimi (287 ml/h/kg). Med posamezniki v posamezni starostni skupini je bila variabilnost velika.

Koncentracije sirolimusa so merili v s koncentracijo nadzorovanih študijah pri pediatričnih bolnikih po presaditvi ledvic, ki so prejeli tudi ciklosporin in kortikosteroide. Ciljna najmanjša koncentracija učinkovine je bila 10-20 ng/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja je 8 otrok, starih 6-11 let, prejelo povprečne odmerke \pm SD $1,75 \pm 0,71$ mg/dan ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), medtem ko je 14 mladostnikov, starih 12-18 let, prejelo povprečne odmerke \pm SD $2,79 \pm 1,25$ mg/dan ($0,053 \pm 0,015$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Mlajši otroci so imeli večjo vrednost na telesno maso normaliziranega CL/F (214 ml/h/kg) v primerjavi z mladostniki (136 ml/h/kg). Ti podatki kažejo, da utegnejo mlajši otroci za doseganje podobnih ciljnih koncentracij potrebovati večje odmerke, prirejene na telesno maso, kot mladostniki in odrasli. Vendar bo za razvoj in potrditev takih posebnih priporočil odmerjanja pri otrocih potrebno več podatkov.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (stopnje A ali B po Child-Pugh-u) sta bili srednji vrednosti AUC in $t_{1/2}$ povečani za 61 % oziroma 43 %, medtem ko je bila vrednost CL/F zmanjšana za 33 % v primerjavi z vrednostmi pri normalnih zdravih preskušancih. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja C po Child-Pugh-u) sta bili povprečni vrednosti AUC in $t_{1/2}$ sirolimusa zvečani za 210 % oziroma 170 %, vrednost CL/F pa je bila zmanjšana za 67 % v primerjavi z normalnimi zdravimi preskušanci. Daljši razpolovni čas, opažen pri bolnikih z okvaro jeter, zakasni dosego stanja dinamičnega ravnovesja.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetika sirolimusa je bila podobna pri različnih skupinah ledvičnih bolnikov, od tistih z normalno ledvično funkcijo do tistih s popolno ledvično odpovedjo (bolniki na dializi).

Limfangioleiomiomatoza (LAM)

V kliničnem preskušanju pri bolnikih z LAM je mediana najmanjša koncentracija sirolimusa v stanju dinamičnega ravnovesja v polni krvi po 3 tednih prejemanja tablet sirolimusa v odmerku 2 mg/dan znašala 6,8 ng/ml (interkvartilni razmik od 4,6 do 9,0 ng/ml; n = 37). Ob nadzorovanju koncentracij (ciljne koncentracije od 5 do 15 ng/ml) je bila mediana koncentracija sirolimusa ob koncu 12-mesečnega zdravljenja 6,8 ng/ml (interkvartilni razmik od 5,9 do 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih pri živalih pri stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti in z možnim pomenom za klinično uporabo so bili naslednji: vakuolizacija celic pankreasnih otočkov, degeneracija tubulov v testisih, ulceracije v prebavilih, zlomi kosti in kalusi, jetrna hematopoeza in pljučna fosfolipidoza.

Sirolimus se ni izkazal za mutagenega v *in vitro* bakterijskem testu reverzних mutacij, testu kromosomskih aberacij v ovarijskih celicah kitajskega hrčka, testu mutacije celic mišjega limfoma, in v *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših.

Študije kancerogenosti zdravila na miših in podganah so pokazale povečano incidenco limfomov (pri mišjih samcih in samicah), hepatocelularnega adenoma in karcinoma (pri mišjih samcih) in granulocitne levkemije (pri mišjih samicah). Znano je, da lahko kronična uporaba zaviralcev imunske odzivnosti povzroči nastanek sekundarnih malignomov (limfoma) in redki primeri le-teh so bili opisani tudi pri zdravljenih bolnikih. Pri miših so opazili večjo pogostnost kroničnih ulceroznih lezij na koži. Te spremembe so lahko posledica kroničnega zaviranja imunske odzivnosti. Pri podganah so intersticijski adenomi testisov zelo verjetno posledica od vrste odvisnega odgovora na ravni luteinizirajočega hormona in običajno nimajo večjega kliničnega pomena.

Pri študijah škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja so opazili zmanjšano plodnost pri podganjih samcih. Po 13-tedenski študiji na podganah so opazili delno reverzibilno zmanjšanje števila semenčic. Pri podganah in v študiji na opicah so opazili zmanjšanje mase testisov in/ali histološke spremembe (npr. tubularna atrofija in pojav tubularnih celic velikank). Pri podganah je sirolimus povzročil embriotoksične in fetotoksične učinke, ki so se kazali s smrtjo ploda in zmanjšanjem mase ploda (s povezano zapoznelo osifikacijo kosti) (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Polisorbat 80 (E433)

Phosal 50 PG (fosfatidilholin, propilenglikol [E1520], mono- in digliceridi, etanol, maščobne kisline iz soje in askorbilpalmitat).

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Rapamune ne smemo redčiti s sokom grenivke niti s katerokoli drugo tekočino, razen z vodo ali pomarančnim sokom (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Rapamune peroralna raztopina vsebuje polisorbat 80, za katerega je znano, da poveča izločanje di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinil klorida (PVC). Kadar za redčenje in/ali dajanje uporabljamo plastični vsebnik, je treba celotno vsebino popiti takoj, skladno z navodilom za uporabo zdravila Rapamune peroralne raztopine (glejte poglavje 6.6).

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

30 dni po odprtju steklenice

24 ur v odmerni brizgi (pri sobni temperaturi, vendar ne višji od 25 °C)

Po redčenju je treba zdravilo uporabiti takoj (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Shranjujte v originalni steklenici za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po potrebi lahko bolnik hrani steklenico tudi pri sobni temperaturi do 25 °C, vendar samo za kratek čas (24 ur).

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje vsebuje: eno steklenico (rjavo steklo), ki vsebuje 60 ml raztopine zdravila Rapamune, en nastavek za brizgo, 30 odmernih brizg (rjav polipropilen) in eno škatlo za hranjenje brizg.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom:

S pomočjo odmerne brizge iz steklenice odvzamemo predpisano količino zdravila Rapamune. Vsebino brizge izpraznimo v steklen ali plastičen kozarec, v katerem je najmanj 60 ml vode ali pomarančnega soka. Za redčenje ne smemo uporabljati drugih tekočin, še posebej soka grenivke. Dobro premešamo in takoj popijemo. Kozarec ponovno napolnimo z najmanj 120 ml vode ali pomarančnega soka, dobro premešamo in takoj popijemo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/01/171/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. marec 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 13. marec 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. julij 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rapamune 0,5 mg obložene tablete
Rapamune 1 mg obložene tablete
Rapamune 2 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rapamune 0,5 mg obložene tablete

Ena obložena tableta vsebuje 0,5 mg sirolimusa.

Rapamune 1 mg obložene tablete

Ena obložena tableta vsebuje 1 mg sirolimusa.

Rapamune 2 mg obložene tablete

Ena obložena tableta vsebuje 2 mg sirolimusa.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Rapamune 0,5 mg obložene tablete

Ena tableta vsebuje 86,4 mg laktoze monohidrata in 215,7 mg saharoze.

Rapamune 1 mg obložene tablete

Ena tableta vsebuje 86,4 mg laktoze monohidrata in 215,8 mg saharoze.

Rapamune 2 mg obložene tablete

Ena tableta vsebuje 86,4 mg laktoze monohidrata in 214,4 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta (tableta)

Rapamune 0,5 mg obložene tablete

rumenorjava trikotna obložena tableta, na eni strani označena z "RAPAMUNE 0,5 mg"

Rapamune 1 mg obložene tablete

bela trikotna obložena tableta, na eni strani označena z "RAPAMUNE 1 mg"

Rapamune 2 mg obložene tablete

rumena do bež trikotna obložena tableta, na eni strani označena z "RAPAMUNE 2 mg"

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rapamune je indicirano za preprečevanje zavrnitve organa pri odraslih bolnikih z nizkim do zmernim imunološkim tveganjem pri presaditvi ledvice. Priporočeno je, da se na začetku zdravilo Rapamune 2 do 3 mesece kombinira z mikroemulzijo ciklosporina in kortikosteroidi. Zdravljenje z zdravilom Rapamune se lahko nadaljuje kot vzdrževalno zdravljenje skupaj s kortikosteroidi le pri bolnikih, pri katerih se lahko mikroemulzija ciklosporina postopoma ukine (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

Zdravilo Rapamune je indicirano za zdravljenje bolnikov s sporadično limfangioleiomiomatozo, ki imajo zmerno pljučno bolezen ali poslabšanje pljučne funkcije (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje zavrnitve organa

Zdravljenje sme uvesti in kasneje nadzorovati le ustrezno usposobljen specialist za presaditve.

Začetno zdravljenje (2 do 3 mesece po presaditvi)

Običajni režim odmerjanja zdravila Rapamune se začne s 6 mg enkratnim polnilnim peroralnim odmerkom, ki ga mora bolnik prejeti čimprej po presaditvi. Sledi odmerjanje po 2 mg enkrat na dan, dokler niso na voljo rezultati terapevtskega spremljanja zdravila (glejte *Terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka*). Odmerek zdravila Rapamune je treba nato individualno prilagoditi tako, da so najmanjše koncentracije učinkovine v stanju dinamičnega ravnovesja v polni krvi med 4 in 12 ng/ml (kromatografska metoda). Optimalno zdravljenje z zdravilom Rapamune se doseže s postopnim zmanjševanjem odmerka steroidov in mikroemulzije ciklosporina. Najmanjša koncentracija ciklosporina v stanju dinamičnega ravnovesja v prvih 2 do 3 mesecih po presaditvi naj bo med 150 in 400 ng/ml (monoklonska ali druga enakovredna metoda) (glejte poglavje 4.5).

Za zmanjšanje variabilnosti naj bolnik jemlje zdravilo Rapamune ob enakem času glede na ciklosporin, 4 ure po odmerku ciklosporina, in vedno bodisi s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Vzdrževalno zdravljenje

Ciklosporin je treba ukiniti postopoma v času od 4 do 8 tednov, odmerke zdravila Rapamune pa prilagajati tako, da je najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v polni krvi med 12 in 20 ng/ml (kromatografska metoda, glejte poglavje *Terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka*). Zdravilo Rapamune je treba uporabljati skupaj s kortikosteroidi. Pri bolnikih, pri katerih je ukinjanje ciklosporina neuspešno ali ga ni mogoče izvesti, lahko kombinirano zdravljenje z zdravilom Rapamune in ciklosporinom traja največ 3 mesece po presaditvi. Pri teh bolnikih je treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Rapamune, ko je to klinično primerno, in uvesti drug zaviralec imunske odzivnosti.

Terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka

Koncentracije sirolimusa v polni krvi je treba skrbno spremljati pri naslednjih populacijah:

- (1) pri bolnikih z okvaro jeter;
- (2) pri sočasni uporabi induktorjev ali zaviralcev CYP3A4 in/ali P-glikoproteina (P-gp) in po njihovi ukinitvi (glejte poglavje 4.5) in/ali
- (3) če odmerjanje ciklosporina znatno zmanjšamo ali prekinemo, ker so pri teh bolnikih posebne zahteve glede odmerjanja najverjetnejše.

Terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila naj ne bo edino merilo prilagajanja zdravljenja s sirolimusom. Pozornost je treba nameniti tudi kliničnim znakom/simptomom, biopsijam tkiv in laboratorijskim parametrom.

Večina bolnikov, ki je prejela 2 mg zdravila Rapamune 4 ure po ciklosporinu, je imela najmanjše koncentracije sirolimusa v stanju dinamičnega ravnovesja v polni krvi znotraj ciljnega razpona od 4 do 12 ng/ml (izražene v vrednostih kromatografske metode). Za optimalno zdravljenje je pri vseh bolnikih potrebno terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila.

Optimalno je, da prilagoditve odmerka zdravila Rapamune temeljijo na več kot eni najmanjši koncentraciji v stanju dinamičnega ravnovesja, ugotovljeni več kot 5 dni po predhodni spremembi odmerjanja.

Bolniki lahko prehajajo s peroralne raztopine zdravila Rapamune na tablete na podlagi enakega odmerka v miligramih. Priporočljiva je določitev najmanjše koncentracije zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja 1 ali 2 tedna po zamenjavi farmacevtske oblike ali jakosti tablet, za potrditev, da je najmanjša koncentracija znotraj priporočenega ciljnega razpona.

Po ukinitvi zdravljenja s ciklosporinom je priporočeni ciljni razpon najmanjših koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja od 12 do 20 ng/ml (kromatografska metoda). Ciklosporin zavira presnovo sirolimusa, zato se bo ob ukinitvi ciklosporina koncentracija sirolimusa zmanjšala, če odmerka sirolimusa ne zvečamo. Odmerek sirolimusa bo moral biti v povprečju štirikrat večji, da bo nadomestil tako odsotnost farmakokinetične interakcije (dvakratno zvečanje) kot tudi zvečane potrebe po imunosupresiji v odsotnosti ciklosporina (dvakratno zvečanje). Hitrost zvečevanja odmerka sirolimusa naj ustreza hitrosti zmanjševanja odmerka oziroma ukinitve ciklosporina.

Če so med vzdrževalnim zdravljenjem (po ukinitvi ciklosporina) potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka, lahko pri večini bolnikov te prilagoditve temeljijo na preprostem razmerju: novi odmerek zdravila Rapamune = dosednji odmerek x (ciljna koncentracija/sedanja koncentracija). Poleg novega vzdrževalnega odmerka pride v poštev tudi polnilni odmerek, če je treba znatno zvišati najmanjše koncentracije sirolimusa: polnilni odmerek zdravila Rapamune = 3 x (novi vzdrževalni odmerek - dosednji vzdrževalni odmerek). Največji dnevni odmerek zdravila Rapamune ne sme na noben dan preseči 40 mg. Če ocenjeni dnevni odmerek zaradi dodatka polnilnega odmerka preseže 40 mg, je treba dati polnilni odmerek v obdobju 2 dni. Najmanjše koncentracije sirolimusa je treba spremljati vsaj 3 do 4 dni po enem ali več polnilnih odmerkih.

Priporočeni razponi 24-urnih najmanjših koncentracij sirolimusa temeljijo na kromatografskih metodah. Za merjenje koncentracij sirolimusa v polni krvi so uporabljali več metod. Trenutno se v klinični praksi koncentracija sirolimusa v polni krvi meri tako s kromatografskimi kot tudi z imunološkimi metodami. Vrednosti koncentracij, dobljene s temi različnimi metodami, medsebojno niso zamenljive. Vse koncentracije sirolimusa, navedene v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila, so bile bodisi izmerjene s kromatografskimi metodami ali so bile pretvorjene v ekvivalente kromatografske metode. Ciljni razpon je treba prilagajati v skladu z metodo, uporabljeno za določanje najmanjših koncentracij sirolimusa. Ker so rezultati odvisni od metode in laboratorija in se lahko spreminjajo s časom, je treba ciljni terapevtski razpon prilagajati ob natančnem poznavanju uporabljene metode, specifične za laboratorij, zato morajo biti zdravniki s strani odgovornih predstavnikov lokalnega laboratorija stalno obveščeni o izvajanju lokalno uporabljene metode za določanje koncentracije sirolimusa.

Bolniki s sporadično limfangioleiomiomatozo (S-LAM)

Zdravljenje sme uvesti in kasneje nadzorovati le ustrezno usposobljen specialist.

Pri bolnikih s S-LAM mora biti začetni odmerek zdravila Rapamune 2 mg/dan. Po 10 do 20 dneh je treba izmeriti najmanjše koncentracije sirolimusa v stanju dinamičnega ravnovesja v polni krvi in odmerek prilagoditi tako, da vzdržujemo koncentracije med 5 in 15 ng/ml.

Pri večini bolnikov lahko prilagoditve odmerka temeljijo na preprostem razmerju: novi odmerek zdravila Rapamune = dosednji odmerek x (ciljna koncentracija/sedanja koncentracija). Pogosto prilagajanje odmerka zdravila Rapamune na podlagi koncentracij sirolimusa, ki niso v stanju dinamičnega ravnovesja, lahko privede do prevelikega ali premajhnega odmerjanja, saj ima sirolimus dolg razpolovni čas. Po prilagoditvi vzdrževalnega odmerka zdravila Rapamune morajo bolniki novi vzdrževalni odmerek jemati vsaj 7 do 14 dni pred nadaljnjim prilagajanjem odmerka, pri čemer je treba spremljati koncentracijo zdravila. Ko dosežemo stabilen odmerek, je treba najmanj vsake 3 mesece opraviti terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila.

Podatki iz nadzorovanih študij zdravljenja S-LAM, ki traja več kot 1 leto, trenutno niso na voljo, zato je treba pri dolgotrajni uporabi zdravila ponovno oceniti korist zdravljenja s tem zdravilom.

Posebne skupine bolnikov

Pripadniki črne rase

Omejeno število podatkov kaže, da osebe črne rase (predvsem Afroameričani) po presaditvi ledvice potrebujejo večje odmerke in večjo najmanjšo koncentracijo sirolimusa za isto učinkovitost kot bolniki drugih ras. Za specifična priporočila o uporabi sirolimusa pri osebah črne rase je podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila premalo.

Starejši

Klinične študije s peroralno raztopino zdravila Rapamune niso vključevale zadostnega števila bolnikov, starejših od 65 let, za določitev ali se ti na sirolimus odzivajo drugače kot mlajši bolniki (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je očistek sirolimusa lahko zmanjšan (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je vzdrževalni odmerek zdravila Rapamune priporočljivo zmanjšati za približno polovico.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je priporočljivo skrbno spremljanje najmanjše koncentracije sirolimusa v polni krvi (glejte *Terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka*). Polnilnega odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba zaradi podaljšanega razpolovnega časa in posledično zakasnenega dosega stanja dinamičnega ravnovesja, po prilagoditvi odmerka ali polnilnem odmerku pregled opraviti vsakih 5 do 7 dni, dokler 3 zaporedne najmanjše koncentracije ne pokažejo stabilnih koncentracij sirolimusa.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rapamune pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Rapamune je samo za peroralno uporabo.

Za zdrobljene, prežvečene ali razdeljene tablete biološke uporabnosti niso ugotavljali, zato tablet ni priporočljivo jemati na tak način.

Za zmanjšanje variabilnosti mora bolnik zdravilo Rapamune jemati vedno bodisi s hrano ali brez nje.

Bolniki se morajo izogibati soku grenivke (glejte poglavje 4.5).

Več 0,5 mg tablet se ne sme uporabljati kot nadomestilo za 1 mg tablete ali tablete drugih jakosti (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s presadki ledvic z velikim imunološkim tveganjem zdravila Rapamune niso zadostno proučili, zato uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih s presadki ledvic z zakasnelim delovanjem presadka lahko sirolimus zapozni okrevanje ledvičnega delovanja.

Preobčutljivostne reakcije

Uporaba sirolimusa je bila povezana s preobčutljivostnimi reakcijami, med drugim anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, angioedemom, ekfoliativnim dermatitisom in preobčutljivostnim vaskulitisom (glejte poglavje 4.8).

Sočasno zdravljenje

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (samo bolniki s presadki ledvic)

V kliničnih študijah so sirolimus uporabljali sočasno z naslednjimi učinkovinami: takrolimus, ciklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil, kortikosteroidi in citotoksična protitelesa. Sočasna uporaba sirolimusa z drugimi zaviralci imunske odzivnosti ni bila natančneje raziskana.

Med sočasno uporabo zdravila Rapamune in ciklosporina je treba spremljati delovanje ledvic. Pri bolnikih z zvečanimi koncentracijami serumskega kreatinina je treba razmisliti o ustreznem prilagajanju imunosupresijske sheme. Pri sočasni uporabi drugih zdravil, za katera je znano, da škodljivo delujejo na ledvično funkcijo, je potrebna previdnost.

Bolniki, ki so se s ciklosporinom in zdravilom Rapamune zdravili več kot 3 mesece, so imeli večje koncentracije serumskega kreatinina in manjšo izračunano hitrost glomerulne filtracije kot bolniki, zdravljeni s ciklosporinom in placebom, ali azatioprinska kontrolna skupina. Bolniki, pri katerih je bila ukinitve ciklosporina uspešna, so imeli manjše koncentracije serumskega kreatinina in večjo izračunano hitrost glomerulne filtracije, pa tudi manjšo incidenco malignih bolezni kot bolniki, ki so še naprej prejeli ciklosporin. Nadaljevanje sočasnega zdravljenja s ciklosporinom in zdravilom Rapamune kot vzdrževalno zdravljenje ni priporočljivo.

Na podlagi podatkov iz poznejših kliničnih študij uporaba zdravila Rapamune, mofetiljevega mikofenolata in kortikosteroidov v kombinaciji z indukcijo protiteles proti receptorjem IL-2 (IL2R Ab) pri ledvičnem presadku *de novo* ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Priporočljivo je redno kvantitativno spremljanje izločanja beljakovin v urin. V študiji, v kateri so ocenjevali prehod z zaviralcev kalcinevrina na zdravilo Rapamune za vzdrževalno zdravljenje bolnikov s presadki ledvic, so 6 do 24 mesecev po prehodu na zdravilo Rapamune pogosto opazili zvečano izločanje beljakovin v urin (glejte poglavje 5.1). Pri 2 % bolnikov v študiji so poročali tudi o na novo nastali nefrozi (nefrotskem sindromu) (glejte poglavje 4.8). Na podlagi podatkov iz odprte randomizirane študije je bil pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju po presaditvi ledvice prehod z zaviralca kalcinevrina takrolimusa na zdravilo Rapamune povezan z neugodnim varnostnim profilom brez izboljšanja učinkovitosti in zato ni priporočljiv (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba zdravila Rapamune z zaviralcem kalcinevrina lahko poveča tveganje za hemolitično-uremični sindrom/trombotično trombocitopenično purpuro/trombotično mikroangiopatijo (HUS/TTP/TMA), izzvanimi z zaviralcem kalcinevrina.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA

V kliničnih študijah so bolniki sočasno uporabo zdravila Rapamune in zaviralcev reduktaze HMG-CoA in/ali fibratov dobro prenašali. Med zdravljenjem z zdravilom Rapamune s ciklosporinom A ali brez njega je treba bolnike spremljati zaradi možnosti zvišanih lipidov, bolnike, ki prejemajo zaviralec reduktaze HMG-CoA in/ali fibrat pa je treba spremljati glede možnega razvoja rhabdomiolize in drugih neželenih učinkov, ki so opisani v ustreznih povzetkih glavnih značilnosti teh zdravil.

Izoencimi citokroma P450 in P-glikoprotein

Sočasno zdravljenje s sirolimusom in močnimi zaviralci CYP3A4 in/ali izlivne črpalke več učinkovin P-glikoproteina (P-gp) (na primer ketokonazolom, vorikonazolom, itrakonazolom, telitromicinom ali klaritromicinom) lahko zviša ravni sirolimusa v krvi in ni priporočljivo.

Sočasno zdravljenje z močnimi induktorji CYP3A4 in/ali P-gp (na primer rifampicinom, rifabutinom) ni priporočljivo.

Če se sočasnemu zdravljenju z induktorji ali zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp ni mogoče izogniti, je priporočljivo spremljati najnižje koncentracije sirolimusa v polni krvi in klinično sliko bolnika med njihovo sočasno uporabo s sirolimusom in po njihovi ukinitvi. Morda bo treba prilagoditi odmerke sirolimusa (glejte poglavje 4.2 in 4.5).

Angioedem

Sočasna uporaba zdravila Rapamune in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE – *Angiotensin-Converting Enzyme*) je povzročila reakcije vrste angionevrotičnega edema. Zvečane vrednosti sirolimusa, na primer zaradi medsebojnega delovanja z močnimi zaviralci CYP3A4 (ob sočasni uporabi zaviralcev ACE ali brez njih), lahko prav tako poslabšajo angioedem (glejte poglavje 4.5). V nekaterih primerih je po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rapamune ali zmanjšanju njegovega odmerka angioedem izzvenel.

Pri sočasni uporabi sirolimusa in zaviralcev ACE so pri bolnikih s presadki ledvic opazili večji delež z biopsijo potrjene akutne zavrnitve (BCAR – *Biopsy Confirmed Acute Rejection*) (glejte poglavje 5.1). Bolnike, ki sočasno prejemajo sirolimus in zaviralce ACE, je treba skrbno spremljati.

Cepljenje

Imunosupresivi lahko vplivajo na odziv bolnika na cepljenje. Med zdravljenjem z imunosupresivi, tudi z zdravilom Rapamune, je učinkovitost cepiva lahko zmanjšana. Med zdravljenjem z zdravilom Rapamune se je treba izogibati uporabi živih cepiv.

Maligne bolezni

Imunosupresija lahko povzroči zvečano dovzetnost za okužbo in možen razvoj limfoma in drugih malignih bolezni, še zlasti kožnih (glejte poglavje 4.8). Kot je običajno pri bolnikih z zvečanim tveganjem za kožnega raka, je treba omejiti izpostavljanje sončni svetlobi in ultravijolični (UV) svetlobi z zaščitnimi oblačili in kremo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Okužbe

Čezmerno zaviranje imunskega sistema lahko poveča tudi dovzetnost za okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami (bakterijskimi, glivičnimi, virusnimi in protozojskimi), smrtnimi okužbami in sepsom.

Pri bolnikih s presadki ledvic sta med temi boleznimi nefropatija, povezana z virusom BK, in progresivna multifokalna encefalopatija (PML - *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), povezana z virusom JC. Te okužbe so pogosto povezane z velikim celotnim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo v resna ali smrtno nevarna stanja, ki jih morajo zdravniki upoštevati pri diferencialni diagnozi pri imunosuprimiranih bolnikih s slabšajočo se ledvično funkcijo ali nevrološkimi simptomi.

Pri bolnikih s presadki ledvic, ki niso prejemali protimikrobne profilakse, so poročali o primerih pljučnice, povzročene s *Pneumocystis carinii*. Zato je treba prvih 12 mesecev po presaditvi uporabljati protimikrobno profilakso za preprečitev s *Pneumocystis carinii* povzročene pljučnice.

Profilaksa proti citomegalovirusu (CMV) je priporočljiva prve 3 mesece po presaditvi ledvic, še zlasti pri bolnikih z zvečanim tveganjem za bolezen, ki jih povzroča CMV.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je priporočljivo skrbno spremljanje najmanjše koncentracije sirolimusa v polni krvi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je, na podlagi zmanjšanja očistka, priporočljivo zmanjšanje vzdrževalnega odmerka za polovico (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Ker je razpolovni čas pri teh bolnikih podaljšan, je po polnilnem odmerku ali spremembi odmerka potrebno dolgotrajno terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila, dokler niso dosežene stabilne koncentracije (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Populacija s presadki pljuč in jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Rapamune za imunosupresivno zdravljenje pri bolnikih s presadki jeter ali ledvic nista bili dokazani, zato taka uporaba ni priporočljiva.

V dveh kliničnih študijah pri bolnikih s presadki jeter *de novo* je bila uporaba sirolimusa s ciklosporinom ali takrolimusom povezana s porastom tromboze jetrne arterije, ki je večinoma vodila v izgubo presadka ali smrt.

V klinični študiji pri bolnikih s presajenimi jetri, randomiziranih na prehod s sheme na podlagi inhibitorja kalcinevrina (CNI - *Calcineurin Inhibitor*) na shemo na podlagi sirolimusa v primerjavi z nadaljevanjem sheme na podlagi CNI, 6-144 mesecev po presaditvi jeter niso uspeli dokazati superiornosti v hitrosti glomerulne filtracije (GFR), prilagojeni glede na izhodiščno vrednost po 12 mesecih (-4,45 ml/min oziroma -3,07 ml/min). V študiji prav tako niso uspeli dokazati neinferiornosti glede pogostnosti kombinirane izgube presadka, manjkajočih podatkov o preživetju ali smrti za skupino s preходом na sirolimus v primerjavi s skupino, ki je nadaljevala s CNI. Stopnja smrtnosti v skupini s preходом na sirolimus je bila večja kot v skupini, ki je nadaljevala s CNI, vendar razlika ni bila statistično pomembna. Pogostnosti prezgodnje prekinitve študije, vseh neželenih učinkov skupaj (še zlasti okužb) in z biopsijo dokazanih akutnih zavrnitev presajenih jeter po 12 mesecih so bile statistično pomembno večje v skupini s preходом na sirolimus kot v skupini, ki je nadaljevala s CNI.

Pri bolnikih z *de novo* presajenimi pljuči, ki so uporabljali sirolimus kot del imunosupresivnega zdravljenja so poročali o primerih dehiscence bronhialnih anastomoz, ki so bili večinoma smrtni.

Sistemiški učinki

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Rapamune, so poročali o slabšem ali zapoznelem celjenju ran, vključno z limfokelo pri bolnikih s presadki ledvic in dehiscenco rane. Podatki iz medicinske literature kažejo, da je lahko tveganje za nenormalno celjenje ran večje pri bolnikih, ki imajo indeks telesne mase (ITM) večji od 30 kg/m².

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rapamune, so poročali tudi o kopičenju tekočine, vključno s perifernimi edemi, limfedemom, plevralnim izlivom in perikardialnimi izlivi (vključno s hemodinamsko pomembnimi izlivi pri otrocih in odraslih).

Uporaba zdravila Rapamune je bila povezana z zvišanjem serumskega holesterola in trigliceridov, ki lahko zahteva zdravljenje. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Rapamune, je treba z laboratorijskimi testi spremljati glede pojava hiperlipidemije. Če ugotovimo hiperlipidemijo, je treba uvesti ukrepe kot so dieta, telesna dejavnost in zdravila za znižanje ravni lipidov. Pri bolnikih z ugotovljeno hiperlipidemijo je treba pred začetkom zdravljenja z zaviralci imunske odzivnosti, vključno z zdravilom Rapamune, pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem. Podobno je treba pri bolnikih s hudo trdovratno hiperlipidemijo ponovno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem nadaljnega zdravljenja z zdravilom Rapamune.

Saharoza in laktoza

Saharoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorbcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sirolimus se obširno presnavlja preko izoencima CYP3A4 v črevesni steni in jetrih. Sirolimus je tudi substrat za izlivno črpalko več učinkovin P-glikoproteina (P-gp), ki se nahaja v tankem črevesu. Absorpcija in poznejše izločanje sirolimusa sta torej lahko odvisna od snovi, ki vplivajo na omenjeni beljakovini. Zaviralci CYP3A4 (kot so ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromicin ali klaritromicin) zmanjšajo presnovo sirolimusa in tako zvečajo njegovo koncentracijo. Induktorji CYP3A4 (kot sta rifampicin in rifabutin) zvečajo presnovo sirolimusa in tako zmanjšajo njegovo koncentracijo. Sočasna uporaba sirolimusa in močnih zaviralcev ali induktorjev CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin (induktor CYP3A4)

Dajanje večkratnih odmerkov rifampicina je zmanjšalo koncentracije sirolimusa v polni krvi po enkratnem 10 mg odmerku peroralne raztopine zdravila Rapamune. Rifampicin je povečal izločanje sirolimusa za približno 5,5-krat ter zmanjšal AUC za približno 82 % in C_{max} za približno 71 %. Sočasna uporaba sirolimusa in rifampicina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Ketokonazol (zaviralec CYP3A4)

Dajanje večkratnih odmerkov ketokonazola je znatno spremenilo hitrost in obseg absorpcije sirolimusa ter izpostavljenost sirolimusu pri peroralni raztopini zdravila Rapamune, kar je vidno iz povečanja vrednosti C_{max} , t_{max} in AUC sirolimusa za 4,4-krat, 1,4-krat oziroma 10,9-krat. Sočasna uporaba sirolimusa in ketokonazola ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Vorikonazol (zaviralec CYP3A4)

Sočasna uporaba sirolimusa (2 mg v enkratnem odmerku) z večkratnimi, peroralnimi odmerki vorikonazola (1 dan 400 mg na 12 ur, nato 8 dni 100 mg na 12 ur) je pri zdravih osebah povzročila povečanje vrednosti C_{max} in AUC sirolimusa v povprečju za 7- oziroma 11-krat. Sočasna uporaba sirolimusa in vorikonazola ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Diltiazem (zaviralec CYP3A4)

Sočasna uporaba 10 mg peroralne raztopine zdravila Rapamune in 120 mg diltiazema je bistveno spremenila biološko uporabnost sirolimusa. Vrednosti C_{max} , t_{max} in AUC sirolimusa so se povečale za 1,4-krat, 1,3-krat oziroma 1,6-krat. Sirolimus ni vplival na farmakokinetiko diltiazema niti njegovih presnovkov, deacetildiltiazema in demetildiltiazema. Pri sočasni uporabi sirolimusa in diltiazema je treba spremljati koncentracije sirolimusa v krvi in po potrebi prilagoditi odmere.

Verapamil (zaviralec CYP3A4)

Uporaba večkratnih odmerkov verapamila in peroralne raztopine sirolimusa je pomembno vplivala na razmerje in obseg absorpcije obeh zdravil. Vrednosti C_{max} , t_{max} in AUC sirolimusa v polni krvi so se povečale za 2,3-krat, 1,1-krat oziroma 2,2-krat. Vrednosti C_{max} in AUC S(-)-verapamila v plazmi sta se povečali za 1,5-krat, vrednost t_{max} pa se je zmanjšala za 24 %. Ravni sirolimusa je treba spremljati in po potrebi ustrezno zmanjšati odmerka obeh zdravil.

Eritromicin (zaviralec CYP3A4)

Uporaba večkratnih odmerkov eritromicina in peroralne raztopine sirolimusa je pomembno zvečala razmerje in obseg absorpcije obeh zdravil. Vrednosti C_{max} , t_{max} in AUC sirolimusa v polni krvi so se povečale za 4,4-krat, 1,4-krat oziroma 4,2-krat. Vrednosti C_{max} , t_{max} in AUC eritromicina v plazmi so se povečale za 1,6-krat, 1,3-krat in 1,7-krat. Ravni sirolimusa je treba spremljati in po potrebi ustrezno zmanjšati odmerka obeh zdravil.

Ciklosporin (substrat za CYP3A4)

Ciklosporin A (CsA) je močno zvečal hitrost in obseg absorpcije sirolimusa. Uporaba sirolimusa sočasno s CsA (5 mg), 2 uri (5 mg) ali 4 ure (10 mg) po dajanju CsA (300 mg), je povečala vrednost AUC sirolimusa za približno 183 %, 141 % oziroma 80 %. Učinek CsA se je kazal tudi s povečanjem vrednosti C_{max} in t_{max} sirolimusa. Uporaba sirolimusa 2 uri pred uporabo CsA ni vplivala na vrednosti C_{max} in AUC sirolimusa. Enkratni odmerek sirolimusa, dan zdravim prostovoljcem sočasno ali v razmaku 4 ur, ni spremenil farmakokinetike ciklosporina (mikroemulzije). Priporočljivo je, da zdravilo Rapamune damo 4 ure po ciklosporinu (mikroemulzija).

Kanabidiol (zaviralec P-gp)

Pri sočasnem zdravljenju s kanabidiolom so poročali o zvišanih ravneh sirolimusa v krvi. Sočasna uporaba kanabidiola in drugega peroralnega zaviralca mTOR v študiji pri zdravih prostovoljcih je povzročila približno 2,5-kratno povečanje izpostavljenosti zaviralcu mTOR, izmerjeno s C_{max} in AUC, ker kanabidiol zavira črevesno izločanje s pomočjo P-gp. Pri sočasnem dajanju kanabidiola in zdravila Rapamune je potrebna previdnost in skrbno spremljanje bolnika glede neželenih učinkov. Spremljajte ravni sirolimusa v krvi in po potrebi prilagajajte njegov odmerek (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Peroralni kontraceptivi

Pri sočasni uporabi peroralne raztopine zdravila Rapamune in kombinacije 0,3 mg norgestrela in 0,03 mg etinilestradiola niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Čeprav izsledki študije medsebojnega delovanja enkratnega odmerka s peroralnim kontraceptivom ne kažejo farmakokinetičnega medsebojnega delovanja, ni izključena možnost sprememb farmakokinetike, ki bi lahko vplivale na učinkovitost zaščite pred zanositvijo pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Rapamune.

Druge možne interakcije

Zaviralci CYP3A4 lahko zmanjšajo presnovo sirolimusa in povečajo njegove koncentracije v krvi. Taki zaviralci so nekateri antimikotiki (npr. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), nekateri antibiotiki (npr. troleandomicin, telitromicin, klaritromicin), nekateri zaviralci proteaz (npr. ritonavir, indinavir, boceprevir in telaprevir), nikardipin, bromokriptin, cimetidin, danazol in letermovir.

Induktorji CYP3A4 lahko povečajo presnovo sirolimusa in zmanjšajo njegove koncentracije v krvi (npr. šentjanževka (*Hypericum perforatum*), antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin).

V *in vitro* poskusih sirolimus zavira humani jetrni mikrosomski citokrom P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4/5, vendar ni pričakovati, da bi učinkovina zavirala aktivnost teh izoencimov tudi *in vivo*, saj so koncentracije sirolimusa, potrebne za inhibicijo, mnogo večje od tistih, ki jih izmerijo pri bolnikih, ki prejemajo terapevtske odmerke zdravila Rapamune. Zaviralci P-gp lahko zmanjšajo izločanje sirolimusa iz črevesnih celic in povečajo koncentracije sirolimusa.

Sok grenivke vpliva na presnovo, povezano z izoencimom CYP3A4, zato se je treba njegovi uporabi med zdravljenjem izogibati.

Farmakokinetično medsebojno delovanje lahko opazimo pri prokinetično delujočih učinkovinah z delovanjem na prebavila, kot sta cisaprid in metoklopramid.

Med sirolimusom in naslednjimi učinkovinami niso opazili klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj: aciklovirj, atorvastatin, digoksin, glibenklamid, metilprednizolon, nifedipin, prednizolon in trimetoprim/sulfametoksazol.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Med zdravljenjem z zdravilom Rapamune in še 12 tednov po koncu zdravljenja z zdravilom Rapamune je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi sirolimusa pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Rapamune ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem z zdravilom Rapamune in do 12 tednov po koncu zdravljenja je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Dojenje

Po dajanju radioaktivno označenega sirolimusa se je radioaktivnost pojavila v mleku podganjih samic. Ni znano, ali se sirolimus izloča tudi v materino mleko. Zaradi možnosti pojava neželenih učinkov sirolimusa pri dojenih otrocih, je med zdravljenjem z zdravilom Rapamune priporočljivo prenehati z dojenjem.

Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rapamune, so ugotovili poslabšanje parametrov semenčic. Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rapamune so bili ti učinki v večini primerov reverzibilni (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rapamune nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojevi niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri preprečevanju zavrnitve organa pri presaditvi ledvic

Najpogosteje poročani neželeni učinki (pojavi se pri > 10 % bolnikov) so trombocitopenija, anemija, pireksija, hipertenzija, hipokaliemija, hipofosfatemija, okužba sečil, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, bolečine v trebuhu, limfokela, periferni edemi, artralgijska, akne, diareja, bolečina, zaprtje, navzea, glavobol, zvišanje kreatinina v krvi in zvišanje laktat-dehidrogenaze (LDH) v krvi.

Incidenca kateregakoli neželenega učinka se lahko zveča z zvečanjem najnižje koncentracije sirolimusa.

Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih študij in izkušnjah v obdobju trženja.

Neželeni učinki so znotraj organskega sistema navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih pričakujejo pojav neželenega učinka) z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posamezni razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Večina bolnikov je bila zdravljenih po imunosupresivnih shemah, ki so vključevale zdravilo Rapamune v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili.

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica, glivična okužba, virusna okužba, bakterijska okužba, okužba s herpes simpleksom, okužba sečil	sepsa, pielonefritis, okužba s citomegalovirusom; herpes zoster, ki ga povzroča virus <i>varicella zoster</i>	s <i>Clostridium difficile</i> povzročen kolitis, okužba z mikobakterijami (vključno s tuberkulozo), okužba z virusom Epstein-Barr		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		nemelanomski kožni rak*	limfom*, maligni melanom*, potransplantacijska limfoproliferativna motnja		nevroendokrini karcinom kože*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija, anemija, levkopenija	hemolitično-uremični sindrom, nevtropenija	pancitopenija, trombotična trombocitopenična purpura		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (vključno z angioedemom, anafilaktično reakcijo in anafilaktoidno reakcijo)			
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija, hipofosfatemija, hiperlipidemija (vključno s hiperholesterolemijo), hiperglikemija, hipertrigliceridemija, sladkorna bolezen				

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni živčevja	glavobol				sindrom posteriozne reverzibilne encefalopatije
Srčne bolezni	tahikardija	perikardialni izliv			
Žilne bolezni	hipertenzija, limfokela	venska tromboza (vključno z globoko vensko trombozo)	limfedem		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		pljučna embolija, pnevmonitis*, pleuralni izliv, epistaksa	pljučna krvavitev	alveolarna proteinoza	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, zaprtje, diareja, navzea	pankreatitis, stomatitis, ascites			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalni izvidi testov jetrne funkcije (vključno z zvišanjem alanin- aminotransferaze in zvišanjem aspartat- aminotransferaze)		odpoved jeter*		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, akne		eksfoliativni dermatitis	preobčutljivostni vaskulitis	
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	osteonekroza			
Bolezni sečil	proteinurija		nefrotski sindrom (glejte poglavje 4.4), fokalna segmentna glomeruloskleroza*		
Motnje reprodukcije in dojk	motnje menstrualnega cikla (vključno z amenorejo in menoragijo)	ovarijske ciste			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edemi, periferni edemi, pireksija, bolečina, slabše celjenje*				

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Preiskave	zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi, zvišanje kreatinina v krvi				

*Glejte nadaljevanje.

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunosupresija povečuje dovzetnost za limfome in druge malignome, zlasti malignome na koži (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z zdravilom Rapamune, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, in o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC.

Poročali so o hepatotoksičnosti. Tveganje se lahko poveča z zvečanjem najmanjše koncentracije sirolimusa. Ob zvečani najmanjši koncentraciji sirolimusa so poročali o redkih primerih nekroze jeter s smrtnim izidom.

Pri bolnikih, zdravljenih po imunosupresivni shemi, vključno z zdravilom Rapamune, so se pojavili primeri intersticijske bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom, redko z bronhiolitis obliterans organizirano pljučnico (BOOP – *Bronchiolitis Obliterans Organising Pneumonia*) in pljučno fibrozo), nekateri s smrtnim izidom, brez identificirane infekcijske etiologije. V nekaterih primerih je intersticijska bolezen pljuč po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rapamune ali zmanjšanju njegovega odmerka izzvenela. Tveganje se lahko poveča z zvečanjem najmanjše koncentracije sirolimusa.

Poročali so o slabšem celjenju po presaditveni operaciji, vključno z dehiscenco fascije, postoperativno hernijo in uničenjem anastomoze (npr. rane, žilne, dihalne, ureterne, biliarne).

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rapamune, so ugotovili poslabšanje parametrov semenčic. Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rapamune so bili ti učinki v večini primerov reverzibilni (glejte poglavje 5.3).

Pri bolnikih z zakasnelim delovanjem presadka lahko sirolimus zapozni okrevanje ledvičnega delovanja.

Sočasna uporaba sirolimusa z zaviralcem kalcinevrina lahko poveča tveganje za hemolitično-uremični sindrom/trombotično trombocitopenično purpuro/trombotično mikroangiopatijo (HUS/TTP/TMA), izzvani z zaviralcem kalcinevrina.

Poročali so o fokalni segmentni glomerulosklerozi.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rapamune, so poročali tudi o kopičenju tekočine, vključno s perifernimi edemi, limfedemom, plevralnim izlivom in perikardialnimi izlivi (vključno s hemodinamsko pomembnimi izlivi pri otrocih in odraslih).

V študiji varnosti in učinkovitosti prehoda zdravljenja z zaviralcev kalcinevrina na sirolimus (s ciljno koncentracijo 12-20 ng/ml) pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju po presaditvi ledvice so pri podskupini bolnikov (n = 90) z izhodiščno glomerulno filtracijo manj kot 40 ml/min vključevanje v študijo ustavili (glejte poglavje 5.1). Delež resnih neželenih učinkov, vključno s pljučnico, akutno

zavrnitvijo, izgubo presadka in smrtjo, je bil namreč v tej podskupini, zdravljeni s sirolimusom, večji (n = 60, mediani čas po presaditvi je 36 mesecev).

Poročali so o ovarijskih cistah in motnjah menstrualnega cikla (vključno z amenorejo in menoragijo). Bolnice s simptomatskimi ovarijskimi cistami je treba nadalje oceniti. Incidenca ovarijskih cist je lahko večja pri ženskah pred menopavzo, v primerjavi z ženskami v postmenopavzi. V nekaterih primerih so po prenehanju jemanja zdravila Rapamune ovarijske ciste in motnje menstrualnega cikla izzvenele.

Pediatrična populacija

Nadzorovane klinične študije z odmerki, primerljivimi s tistimi, ki se trenutno uporabljajo pri zdravljenju z zdravilom Rapamune pri odraslih, pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, niso bile izvedene.

Varnost so ocenjevali v nadzorovani klinični študiji, v katero so bili vključeni bolniki po ledvični presaditvi, mlajši od 18 let in z velikim imunološkim tveganjem, kar pomeni z anamnezo ene ali več epizod akutne zavrnitve alogenega presadka in/ali prisotnostjo kronične nefropatije alogenega presadka ob ledvični biopsiji (glejte poglavje 5.1). Uporaba zdravila Rapamune sočasno z zaviralci kalcinevrina in kortikosteroidi je bila povezana z zvečanim tveganjem za poslabšanje ledvične funkcije, nenormalne izvide serumskih lipidov (med drugim z zvišanimi trigliceridi in holesterolom) in okužbe sečil. Preučevana shema zdravljenja (kontinuirana uporaba zdravila Rapamune sočasno z zaviralcem kalcinevrina) za odrasle ali pediatrične bolnike ni indicirana (glejte poglavje 4.1).

V drugi študiji, v katero so bili vključeni bolniki po ledvični presaditvi, stari največ 20 let, in ki je bila namenjena oceni varnosti postopnega zmanjševanja odmerka kortikosteroidov (z začetkom šest mesecev po presaditvi) iz imunosupresivnega režima zdravljenja, začetega ob presaditvi, ki je vključeval polno imunosupresijo z zdravilom Rapamune in z zaviralcem kalcinevrina sočasno z indukcijo basiliksimaba, so pri 19 (6,9 %) od 274 vključenih bolnikov poročali o razvoju potransplantacijske limfoproliferativne bolezni (PTLD – *Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder*). Med 89 bolniki, ki so bili pred presaditvijo dokazano seronegativni za virus Epstein-Barr (EBV), se je PTLD razvila pri 13 (15,6 %) bolnikih. Vsi bolniki, pri katerih se je razvila PTLD, so bili mlajši od 18 let.

Zaradi nezadostnih izkušenj pri otrocih in mladostnikih uporabe zdravila Rapamune pri tej starostni skupini ni mogoče priporočiti (glejte poglavje 4.2).

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih s S-LAM

Varnost so ocenjevali v nadzorovani študiji, v kateri je sodelovalo 89 bolnikov z LAM, od katerih je S-LAM imelo 81 bolnikov in od katerih so jih z zdravilom Rapamune zdravili 42 (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki zdravila, ki so jih opazili pri bolnikih s S-LAM, so bili skladni z znanim varnostnim profilom zdravila za indikacijo preprečevanja zavrnitve organa pri presaditvi ledvic, dodatno pa so opazili tudi zmanjšanje telesne mase, o katerem so v študiji pogosteje poročali pri uporabi zdravila Rapamune kot pri uporabi placeba (pogosto (9,5 %) v primerjavi s pogosto (2,6 %)).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Dosedanje izkušnje s prevelikim odmerjanjem so skromne. Pri enem bolniku je po zaužitju 150 mg zdravila Rapamune prišlo do atrijske fibrilacije. Na splošno so neželeni učinki pri prevelikem odmerjanju enaki tistim, ki so navedeni v poglavju 4.8. V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba uvesti splošne podporne ukrepe. Zaradi slabe vodotopnosti sirolimusa in precejšnje vezave na eritrocite in plazemske beljakovine predvidevajo, da zdravila Rapamune ni mogoče odstraniti z dializo, vsaj ne v pomembnejši meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti; oznaka ATC: L04AA10.

Sirolimus zavira aktivacijo limfocitov T na večino dražljajev, in sicer tako, da zavre od kalcija odvisni in od kalcija neodvisni intracelularni prenos signalov. Študije so pokazale, da so ti učinki posledica mehanizma, ki je drugačen kot pri ciklosporinu, takrolimusu in drugih zdravilih za zaviranje imunske odzivnosti. Eksperimentalni dokazi kažejo, da se sirolimus veže na specifično beljakovino FKPB-12 v citosolu in da nastali kompleks sirolimus-FKPB-12 zavira aktivacijo tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR – *mammalian Target of Rapamycin*), kinaze, ki je ključna za nadaljevanje celičnega cikla pri sesalcih. Zaviranje mTOR vodi v blokado številnih specifičnih poti za prenos signalov. Končni rezultat je zaviranje aktivacije limfocitov, kar vodi do imunosupresije.

Pri živalih sirolimus deluje neposredno na aktivacijo limfocitov T in B in tako zavira imunsko posredovane reakcije, kot je zavrnitev alogenega presadka.

LAM vključuje infiltracijo pljučnega tkiva s celicami, podobnimi celicam gladkih mišic, v katerih so prisotne inaktivirajoče mutacije gena za kompleks tuberozne skleroze (KTS) (celice LAM). Izguba funkcije gena za KTS aktivira signalno pot mTOR, kar povzroči proliferacijo celic in sproščanje limfangiogenih rastnih dejavnikov. Sirolimus zavira aktivirano pot mTOR in s tem proliferacijo celic LAM.

Klinične študije

Preprečevanje zavrnitve organa

Bolnike z majhnim do zmernim imunološkim tveganjem, vključno z bolniki z alogenim ledvičnim presadkom umrlega ali živega darovalca, so vključili v študijo III. faze ukinitve ciklosporina-vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Rapamune. Vključili so tudi bolnike po ponovni presaditvi, pri katerih se je prejšnja presajena ledvica ohranila vsaj 6 mesecev po presaditvi. Ciklosporina niso ukinitli pri bolnikih, ki so imeli akutno zavrnitveno reakcijo stopnje 3 po Banffu, pri tistih, ki so bili odvisni od dialize, tistih, ki so imeli serumski kreatinin višji od 400 $\mu\text{mol/l}$, ali tistih, ki so imeli nezadostno delovanje ledvic, da bi lahko prenesli ukinitve ciklosporina. Število bolnikov z velikim imunološkim tveganjem za zavrnitev presadka v študijah ukinitve ciklosporina-vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Rapamune ni bilo zadostno zato taka shema zdravljenja za njih ni priporočljiva.

Po 12, 24 in 36 mesecih je bilo preživetje presadkov in bolnikov v obeh skupinah podobno. Po 48 mesecih je bila razlika v preživetju presadka statistično pomembna v korist skupine z zdravilom Rapamune po ukinitvi ciklosporina v primerjavi s skupino, ki se je zdravila z zdravilom Rapamune in ciklosporinom (ne glede na vključenost ali izključenost bolnikov, izgubljenih za spremljanje). V

skupini po ukinitvi ciklosporina je bila zavrnitev, dokazana s prvo biopsijo, pomembno pogostejša kot v skupini z vzdrževalnim zdravljenjem s ciklosporinom v času od randomizacije do 12 mesecev po randomizaciji (9,8 % proti 4,2 %). Nato razlika med obema skupinama ni bila več statistično pomembna.

Povprečna izračunana hitrost glomerulne filtracije (GFR) pri 12, 24, 36, 48 in 60 mesecih je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rapamune po ukinitvi ciklosporina pomembno večja kot pri tistih, ki so se zdravili z zdravilom Rapamune in ciklosporinom. Na podlagi analize podatkov po 36. mesecu, ki je pokazala naraščajočo razliko v preživetju presadka in ledvičnem delovanju, pa tudi pomembno nižji krvni tlak v skupini po ukinitvi ciklosporina, so se odločili za izključitev preskušancev iz skupine, ki je prejela zdravilo Rapamune in ciklosporin. Do 60. meseca je bila incidenca ne-kožnih malignih bolezni v kohorti, ki je nadaljevala z zdravljenjem s ciklosporinom pomembno večja kot v kohorti, ki so ji ciklosporin ukinitli (8,4 % proti 3,8 %). Pri karcinomu kože je bil mediani čas do prvega pojava pomembno odložen.

Varnost in učinkovitost prehoda z zaviralcev kalcinevrina na zdravilo Rapamune pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju po presaditvi ledvice (6-120 mesecev po presaditvi) so ocenjevali v randomiziranem, multicentričnem nadzorovanem preskušanju, stratificiranem glede na izračunano GFR ob izhodišču (20 ml/min do 40 ml/min v primerjavi z več kot 40 ml/min). Sočasno dana imunosupresivna zdravila so vključevala mofetiljev mikofenolat, azatioprin in kortikosteroide. Vključevanje v skupino bolnikov z izračunano izhodiščno GFR, manjšo od 40 ml/min, so zaradi varnostnih razlogov prekinili (glejte poglavje 4.8).

V skupini bolnikov z izhodiščno izračunano GFR, večjo od 40 ml/min, se ledvična funkcija na splošno ni izboljšala. Pogostnost akutne zavrnitve, izgube presadka in smrti je bila po 1 in 2 letih podobna. Neželeni učinki zaradi zdravljenja so se pogosteje pojavljali v prvih 6 mesecih po prehodu na zdravilo Rapamune. V skupini z izhodiščno izračunano GFR nad 40 ml/min sta bili po 24 mesecih razmerji povprečnih in medianih vrednosti beljakovin v urinu v primerjavi z vrednostmi kreatinina v skupini po prehodu na zdravilo Rapamune pomembno večji kot v skupini, ki je zdravljenje nadaljevala z zaviralci kalcinevrina (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o novo nastali nefrozi (nefrotskem sindromu) (glejte poglavje 4.8).

Po 2 letih je bila pogostnost ne-melanomskih kožnih malignih bolezni v skupini, ki je prešla na zdravilo Rapamune pomembno manjša kot v skupini, ki je zdravljenje nadaljevala z zaviralci kalcinevrina (1,8 % oziroma 6,9 %). V podskupini bolnikov, vključenih v študijo in z izhodiščno GFR večjo od 40 ml/min ter normalnim izločanjem beljakovin v urin, je bila po 1 in 2 letih izračunana GFR pri bolnikih, ki so prešli na zdravilo Rapamune večja kot v odgovarjajoči podskupini bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z zaviralci kalcinevrina. Pogostnost akutne zavrnitve, izgube presadka in smrti je bila podobna, izločanje beljakovin v urin pa se je v podskupini, ki je prejela zdravilo Rapamune, zvečalo.

V odprti, randomizirani, primerjalni in multicentrični študiji, v kateri so bolniki s presadki ledvic prešli s takrolimusom na sirolimus 3 do 5 mesecev po presaditvi ali so ostali na takrolimusu, po 2 letih ni bilo pomembne razlike v ledvični funkciji. V skupini, ki je prešla na sirolimus, je bilo v primerjavi s skupino na takrolimusu več neželenih učinkov (99,2 % v primerjavi z 91,1 %, $p = 0,002^*$) in več prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov (26,7 % v primerjavi s 4,1 %, $p < 0,001^*$). Incidenca z biopsijo potrjene akutne zavrnitve je bila v obdobju 2 let večja ($p = 0,020^*$) pri bolnikih v skupini s sirolimusom (11; 8,4 %) v primerjavi s skupino s takrolimusom (2; 1,6 %). Večina zavrnitev v skupini s sirolimusom je bila blagih (8 od 9 [89 %] z limfociti T povezanih BCAR, 2 od 4 [50 %] s protitelesi povezanih BCAR). Bolnike, ki so ob isti biopsiji imeli s protitelesi povezano zavrnitev in z limfociti T povezano zavrnitev, so šteli v vsako kategorijo enkrat. Pri več bolnikih, ki so prešli na sirolimus, se je na novo pojavila sladkorna bolezen, opredeljena kot 30 dni ali več stalne ali vsaj 25 dni neprekinjene (brez prekinitev) uporabe kateregakoli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni po randomizaciji, glukoza na tešče ≥ 126 mg/dl ali glukoza ne na tešče ≥ 200 mg/dl po randomizaciji (18,3 % v primerjavi s 5,6 %, $p = 0,025^*$). V skupini s sirolimusom so opazili manjšo incidenco ploščatoceličnega karcinoma kože (0 % v primerjavi s 4,9 %).

*opomba: vrednosti p niso nadzorovane za večkratno testiranje.

V dveh multicentričnih kliničnih študijah je bila pri bolnikih z *de novo* ledvičnim presadkom, zdravljenih s sirolimusom, mofetilijevim mikofenolatom (MMF), kortikosteroidi in antagonistom receptorjev IL-2, pogostnost akutne zavrnitve pomembno večja in smrtni izid številčno pogostejši kot pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem kalcinevrina, MMF, kortikosteroidi in antagonistom receptorjev IL-2 (glejte poglavje 4.4). Ledvična funkcija v skupini z zdravljenjem s sirolimusom *de novo* brez zaviralca kalcinevrina se ni izboljšala. V eni od študij so uporabili skrajšano shemo odmerjanja daklizumaba.

V randomiziranem, primerjalnem vrednotenju ramiprila v primerjavi s placebom za preprečevanje proteinurije pri bolnikih s presajeno ledvico, ki so prešli z zaviralcev kalcinevrina na sirolimus, so po 52 tednih opazili razliko v številu bolnikov z BCAR [13 (9,5 %) v skupini, ki je prejela ramipril, v primerjavi s 5 (3,2 %) v skupini, ki je prejela placebo; $p = 0,073$]. Pri bolnikih z začetnim odmerkom ramiprila 10 mg je bil delež tistih z BCAR večji (15 %) kot pri bolnikih z začetnim odmerkom ramiprila 5 mg (5 %). Večina zavrnitev se je pojavila v prvih 6 mesecih po prehodu in je bila blagih; med študijo niso poročali o izgubi presadka (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s sporadično limfangioleiomiomatozo (S-LAM)

Varnost in učinkovitost zdravila Rapamune za zdravljenje S-LAM so ocenjevali v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, nadzorovanem preskušanju. V tej študiji so pri bolnikih s KTS-LAM ali S-LAM zdravilo Rapamune (odmerek, prilagojen na koncentracijo 5-15 ng/ml) primerjali s placebom v 12-mesečnem obdobju zdravljenja, ki mu je sledilo 12-mesečno obdobje opazovanja. V 13 raziskovalnih centrih v Združenih državah, Kanadi in na Japonskem so v študijo vključili 89 bolnikov, od katerih jih je S-LAM imelo 81, ki so jih randomizirali tako, da je 39 bolnikov s S-LAM prejelo placebo in 42 bolnikov zdravilo Rapamune. Ključno vključitveno merilo je bil forsirani izdihani volumen zraka v 1. sekundi (FEV1 – *Forced Expiratory Volume in 1 second*) po uporabi bronhodilatatorja ≤ 70 % predvidene vrednosti med obiskom ob izhodišču. Vključeni bolniki s S-LAM so imeli zmerno napredovalo pljučno bolezen z izhodiščnim FEV1 $49,2 \pm 13,6$ % predvidene vrednosti (povprečje \pm standardna deviacija [SD]). Primarni opazovani dogodek je bila razlika med skupinama v stopnji spremembe FEV1 (naklon). V obdobju zdravljenja pri bolnikih s S-LAM je povprečni naklon FEV1 \pm standardna napaka [SE – *Standard Error*] znašal -12 ± 2 ml na mesec v skupini s placebom in $0,3 \pm 2$ ml na mesec v skupini z zdravilom Rapamune ($p < 0,001$). Absolutna razlika med skupinama v povprečni spremembi FEV1 v obdobju zdravljenja je bila 152 ml ali približno 11 % povprečnega FEV1 ob vključitvi v študijo.

V primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, so se v skupini bolnikov s S-LAM, ki je prejela sirolimus, od izhodišča do 12. meseca izboljšali izmerjeni forsirana vitalna kapaciteta (-12 ± 3 v primerjavi s 7 ± 3 ml na mesec, $p < 0,001$), serumski rastni dejavnik D žilnega endotelija (VEGF-D – *Vascular Endothelial Growth Factor D*; $-8,6 \pm 15,2$ v primerjavi z $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml na mesec, $p < 0,001$) ter kakovost življenja (ocena kakovosti življenja po vizualni analogni lestvici [VAS-QOL – *Visual Analogue Scale – Quality of Life*]: $-0,3 \pm 0,2$ v primerjavi z $0,4 \pm 0,2$ na mesec, $p = 0,022$) in funkcionalna zmogljivost ($-0,009 \pm 0,005$ v primerjavi z $0,004 \pm 0,004$ na mesec, $p = 0,044$). Med skupinama v tem obdobju ni bilo pomembnih razlik v spremembi funkcionalne rezidualne kapacitete, razdalje med 6-minutnim preizkusom hoje, difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid ali ocene splošnega dobrega počutja pri bolnikih s S-LAM.

Pediatrična populacija

Zdravilo Rapamune so ocenjevali v 36-mesečni nadzorovani klinični študiji, v katero so bili vključeni bolniki po ledvični presaditvi, mlajši od 18 letin z velikim imunološkim tveganjem, kar pomeni z anamnezo ene ali več epizod akutne zavrnitve alogenega presadka in/ali prisotnostjo kronične nefropatije alogenega presadka ob ledvični biopsiji. Preskušanci so prejeli bodisi zdravilo Rapamune (ciljne koncentracije sirolimusa od 5 do 15 ng/ml) sočasno z zaviralcem kalcinevrina in kortikosteroidi bodisi imunosupresijo na osnovi zaviralca kalcinevrina brez zdravila Rapamune. Glede prvega pojava z biopsijo potrjene akutne zavrnitve presadka, izgube presadka ali smrti za skupino z zdravilom Rapamune niso uspeli dokazati superiornosti v primerjavi s kontrolno skupino. V vsaki skupini je

prišlo do ene smrti. Uporaba zdravila Rapamune sočasno z zaviralci kalcinevrina in kortikosteroidi je bila povezana z zvečanim tveganjem za poslabšanje ledvične funkcije, nenormalne izvide serumskih lipidov (med drugim zvišane trigliceride in celotni holesterol) in okužbe sečil (glejte poglavje 4.8).

V pediatrični klinični študiji po presaditvi so opazili nesprejemljivo visoko pogostnost PTLD, ko so otrokom in mladostnikom poleg zaviralcev kalcinevrina, basiliksimaba in kortikosteroidov v polnih odmerkih dajali še zdravilo Rapamune v polnem odmerku (glejte poglavje 4.8).

V retrospektivnem pregledu venookluzivne bolezni (VOD – *Veno-Occlusive Disease*) jeter pri bolnikih, pri katerih so opravili mieloablativno presaditev matičnih celic s ciklofosfamidom in obsevanjem celega telesa, so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rapamune, posebno pri sočasni uporabi metotreksata, opazili zvečano pojavnost VOD jeter.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Veliko splošnih farmakokinetičnih podatkov so pridobili v študijah s peroralno raztopino zdravila Rapamune, zato so ti povzeti najprej. Podatki, ki se nanašajo neposredno na tablete, pa so povzeti v poglavju Peroralne tablete.

Peroralna raztopina

Po uporabi peroralne raztopine zdravila Rapamune se sirolimus hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v krvi pri zdravih prostovoljcih po enkratnem odmerku v 1 uri, pri bolnikih s stabilnim alogenim presadkom ledvice po večkratnih odmerkih pa v 2 urah. Sistemska biološka uporabnost sirolimusa pri sočasni uporabi s ciklosporinom je približno 14 %. Po ponavljajočih se odmerkih se povprečna koncentracija sirolimusa v krvi poveča za približno 3-krat. Končni razpolovni čas pri stabilnih bolnikih po presaditvi ledvice po večkratnih peroralnih odmerkih je znašal 62 ± 16 ur. Efektivni razpolovni čas pa je krajši in srednje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po 5 do 7 dneh. Razmerje koncentracij sirolimusa v krvi in plazmi (B/P – *Blood to Plasma ratio*) je 36, kar kaže, da sirolimus obširno prehaja v krvne celice.

Sirolimus je substrat tako za citokrom P450 IIIA4 (CYP3A4) kot za P-glikoprotein. Obširno se presnavlja z O-demetilacijo in/ali hidroksilacijo. V krvi so opredelili sedem pomembnejših presnovkov, med njimi hidroksilno, demetilno in hidroksidemetilno obliko. V polni krvi pri človeku prevladuje sirolimus, ki prispeva več kot 90 % učinka zaviranja imunske odzivnosti. Po enkratnem odmerku s ^{14}C označenega sirolimusa pri zdravih prostovoljcih so večino radioaktivnosti (91,1 %) izmerili v blatu in le manjšo količino (2,2 %) v urinu.

V klinične študije zdravila Rapamune ni bilo vključenih dovolj bolnikov, starejših od 65 let, da bi lahko ugotovili, ali se le-ti na zdravljenje odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Najmanjše krvne koncentracije sirolimusa pri 35 bolnikih s presajeno ledvico, starejših od 65 let, so bile podobne kot pri populaciji odraslih bolnikov (n = 822), starih od 18 do 65 let.

Pri pediatričnih bolnikih na dializi (30 do 50 % zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije) je bil povprečni na telesno maso normaliziran očistek CL/F večji pri mlajših pediatričnih bolnikih (v starostni skupini od 5 do 11 let – 580 ml/h/kg) kot pri starejših (od 12 do 18 let – 450 ml/h/kg) v primerjavi z odraslimi (287 ml/h/kg). Med posamezniki v posamezni starostni skupini je bila variabilnost velika.

Koncentracije sirolimusa so merili v s koncentracijo nadzorovanih študijah pri pediatričnih bolnikih po presaditvi ledvic, ki so prejeli tudi ciklosporin in kortikosteroide. Ciljna najmanjša koncentracija učinkovine je bila 10-20 ng/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja je 8 otrok, starih 6-11 let, prejelo povprečne odmerke \pm SD $1,75 \pm 0,71$ mg/dan ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), medtem ko je 14 mladostnikov, starih 12-18 let, prejelo povprečne odmerke \pm SD $2,79 \pm 1,25$ mg/dan ($0,053 \pm 0,015$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Mlajši otroci so imeli večjo vrednost na telesno maso normaliziranega CL/F (214 ml/h/kg) v primerjavi z mladostniki (136 ml/h/kg). Ti podatki kažejo, da utegnejo mlajši otroci za doseganje podobnih ciljnih koncentracij potrebovati večje odmerke, prirejene

na telesno maso, kot mladostniki in odrasli. Vendar bo za razvoj in potrditev takih posebnih priporočil odmerjanja pri otrocih potrebno več podatkov.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (stopnje A ali B po Child-Pugh-u) sta bili srednji vrednosti AUC in $t_{1/2}$ povečani za 61 % oziroma 43 %, medtem ko je bila vrednost CL/F zmanjšana za 33 % v primerjavi z vrednostmi pri normalnih zdravih preskušancih. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja C po Child-Pugh-u) sta bili povprečni vrednosti AUC in $t_{1/2}$ sirolimusa zvečani za 210 % oziroma 170 %, vrednost CL/F pa je bila zmanjšana za 67 % v primerjavi z normalnimi zdravimi preskušanci. Daljši razpolovni čas, opažen pri bolnikih z okvaro jeter, zakasni dosego stanja dinamičnega ravnovesja.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetika sirolimusa je bila podobna pri različnih skupinah ledvičnih bolnikov, od tistih z normalno ledvično funkcijo do tistih s popolno ledvično odpovedjo (bolniki na dializi).

Peroralne tablete

0,5 mg tableta pri primerjavi vrednosti C_{max} ni popolnoma bioekvivalentna tabletam z jakostmi 1 mg, 2 mg in 5 mg. Zato se več 0,5 mg tablet ne sme uporabljati za nadomeščanje drugih jakosti tablet.

Pri zdravih prostovoljcih je srednji obseg biološke uporabnosti sirolimusa po enkratnem odmerku tablet približno za 27 % večji kot po uporabi peroralne raztopine. Srednja vrednost C_{max} je zmanjšana za približno 35 %, srednja vrednost t_{max} pa povečana za 82 %. Razlika v biološki uporabnosti je pri bolnikih s presajeno ledvico manj izrazita v stanju dinamičnega ravnovesja, terapevtsko ekvivalentnost pa so pokazali v randomizirani študiji pri 477 bolnikih. Pri prehodu bolnikov s peroralne raztopine na tablete ali obratno je priporočljiva uporaba enakega odmerka in preverjanje najmanjše koncentracije sirolimusa v krvi po 1 do 2 tednih, da se prepričamo, da je ostala v priporočenem razponu. Preverjanje najmanjše koncentracije sirolimusa v krvi je priporočljivo tudi ob prehodu na drugo jakost tablet.

Pri 24 zdravih prostovoljcih, ki so zaužili zdravilo Rapamune tablete skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob, so se vrednosti C_{max} , t_{max} in AUC povečale za 65 %, 32 % oziroma 23 %. Za zmanjšanje variabilnosti je treba tablete zdravila Rapamune vedno jemati bodisi s hrano bodisi brez nje. Sok grenivke vpliva na presnovo sirolimusa preko CYP3A4, zato se mu je treba izogibati.

Pri zdravih prostovoljcih so koncentracije sirolimusa po enkratnem 5 mg odmerku zdravila Rapamune tablete odvisne od odmerka v razponu od 5 mg do 40 mg.

V klinične študije zdravila Rapamune ni bilo vključenih dovolj bolnikov, starejših od 65 let, da bi lahko ugotovili, ali se le-ti na zdravljenje odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Tablete zdravila Rapamune, dane 12 bolnikom s presajeno ledvico, starejšim od 65 let, so dale podobne rezultate kot pri odraslih bolnikih (n = 167), starih 18 do 65 let.

Začetno zdravljenje (2 do 3 mesece po presaditvi): Pri večini bolnikov, ki so prejeli tablete zdravila Rapamune, najprej polnilni odmerek 6 mg in nato začetni vzdrževalni odmerek 2 mg, so najmanjše koncentracije sirolimusa v polni krvi hitro dosegle koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja v priporočenem ciljnem razponu med 4 in 12 ng/ml (kromatografska metoda). Farmakokinetični parametri sirolimusa pri 13 bolnikih s presajeno ledvico, ki so dnevno prejeli 2 mg tablete zdravila Rapamune skupaj s ciklosporinom v mikroemulziji (4 ure pred tabletami zdravila Rapamune) in kortikosteroide, so bili na podlagi podatkov, zbranih v prvem in tretjem mesecu po presaditvi, naslednji: $C_{min,ss}$ $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max,ss}$ $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max,ss}$ $3,46 \pm 2,40$ h; $AUC_{\tau,ss}$ 230 ± 67 ng.h/ml; CL/F/WT 139 ± 63 ml/h/kg (parametri izračunani iz rezultatov, dobljenih z metodo LC-MS/MS). Ustrezne vrednosti za peroralno raztopino v isti klinični študiji so bile naslednje: $C_{min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml; $C_{max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml; $t_{max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ ur; $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng.h/ml; CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. Korelacija med najmanjšimi koncentracijami sirolimusa v polni krvi (merjenimi z LC/MS/MS) in $AUC_{\tau,ss}$ je bila statistično pomembna ($r^2 = 0,85$).

Pri spremljanju koncentracij zdravila pri vseh bolnikih med sočasnim zdravljenjem s ciklosporinom so bile srednje vrednosti (10., 90. percentil) najmanjših koncentracij sirolimusa (izražene kot vrednosti kromatografskega preskusa) $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (od 5,0 do 13 ng/ml), dnevnih odmerkov pa $2,1 \pm 0,70$ mg (od 1,5 do 2,7 mg) (glejte poglavje 4.2).

Vzdrževalno zdravljenje: Od 3. do 12. meseca po ukinitvi ciklosporina so bile pri bolnikih srednje vrednosti (10., 90. percentil) najmanjših koncentracij sirolimusa (izražene kot vrednosti kromatografskega preskusa) $19 \pm 4,1$ ng/ml (od 14 do 24 ng/ml), dnevnih odmerkov pa $8,2 \pm 4,2$ mg (od 3,6 do 13,6 mg) (glejte poglavje 4.2). Odmerki sirolimusa so bili torej približno štirikrat večji, da so nadomestili tako odsotnost farmakokinetične interakcije s ciklosporinom (dvakratno zvečanje) kot tudi zvečano potrebo po imunosupresiji v odsotnosti ciklosporina (dvakratno zvečanje).

Limfangioleiomiomatoza (LAM)

V kliničnem preskušanju pri bolnikih z LAM je mediana najmanjša koncentracija sirolimusa v stanju dinamičnega ravnovesja v polni krvi po 3 tednih prejemanja tablet sirolimusa v odmerku 2 mg/dan znašala 6,8 ng/ml (interkvartilni razmik od 4,6 do 9,0 ng/ml; n = 37). Ob nadzorovanju koncentracij (ciljne koncentracije od 5 do 15 ng/ml) je bila mediana koncentracija sirolimusa ob koncu 12-mesečnega zdravljenja 6,8 ng/ml (interkvartilni razmik od 5,9 do 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih pri živalih pri stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti in z možnim pomenom za klinično uporabo so bili naslednji: vakuolizacija celic pankreasnih otočkov, degeneracija tubulov v testisih, ulceracije v prebavilih, zlomi kosti in kalusi, jetrna hematopoeza in pljučna fosfolipidoza.

Sirolimus se ni izkazal za mutagenega v *in vitro* bakterijskem testu reverzних mutacij, testu kromosomskih aberacij v ovarijskih celicah kitajskega hrčka, testu mutacije celic mišjega limfoma, in v *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših.

Študije kancerogenosti zdravila na miših in podganah so pokazale povečano incidenco limfomov (pri mišjih samcih in samicah), hepatocelularnega adenoma in karcinoma (pri mišjih samcih) in granulocitne levkemije (pri mišjih samicah). Znano je, da lahko kronična uporaba zaviralcev imunske odzivnosti povzroči nastanek sekundarnih malignomov (limfoma) in redki primeri le-teh so bili opisani tudi pri zdravljenih bolnikih. Pri miših so opazili večjo pogostnost kroničnih ulceroznih lezij na koži. Te spremembe so lahko posledica kroničnega zaviranja imunske odzivnosti. Pri podganah so intersticijski adenomi testisov zelo verjetno posledica od vrste odvisnega odgovora na ravni luteinizirajočega hormona in običajno nimajo večjega kliničnega pomena.

Pri študijah škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja so opazili zmanjšano plodnost pri podganjih samcih. Po 13-tedenski študiji na podganah so opazili delno reverzibilno zmanjšanje števila semenčic. Pri podganah in v študiji na opicah so opazili zmanjšanje mase testisov in/ali histološke spremembe (npr. tubularna atrofija in pojav tubularnih celic velikank). Pri podganah je sirolimus povzročil embriotoksične in fetotoksične učinke, ki so se kazali s smrtjo ploda in zmanjšanjem mase ploda (s povezano zapoznelo osifikacijo kosti) (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
makrogol
magnezijev stearat
smukec

Obloga tablete:

Rapamune 0,5 mg obložene tablete

makrogol
glicerilmonooleat
farmaceutvska glazura (šelak)
kalcijev sulfat
mikrokristalna celuloza
saharoza
titanov dioksid
rumeni železov oksid (E172)
rjavi železov oksid (E172)
poloksamer 188
 α -tokoferol
povidon
karnauba vosek
tiskarsko črnilo (šelak, rdeči železov oksid, propilenglikol [E1520], koncentrirana raztopina amonijaka, simetikon)

Rapamune 1 mg obložene tablete

makrogol
glicerilmonooleat
farmaceutvska glazura (šelak)
kalcijev sulfat
mikrokristalna celuloza
saharoza
titanov dioksid
poloksamer 188
 α -tokoferol
povidon
karnauba vosek
tiskarsko črnilo (šelak, rdeči železov oksid, propilenglikol [E1520], koncentrirana raztopina amonijaka, simetikon)

Rapamune 2 mg obložene tablete

makrogol
glicerilmonooleat
farmaceutvska glazura (šelak)
kalcijev sulfat
mikrokristalna celuloza
saharoza
titanov dioksid
rumeni železov oksid (E172)

rjavi železov oksid (E172)
poloksamer 188
 α -tokoferol
povidon
karnauba vosek
tiskarsko črnilo (šelak, rdeči železov oksid, propilenglikol [E1520], koncentrirana raztopina amonijaka, simetikon)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Rapamune 0,5 mg obložene tablete

3 leta

Rapamune 1 mg obložene tablete

3 leta

Rapamune 2 mg obložene tablete

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozornega polivinil-klorida (PVC)/polietilena (PE)/poliklorotrifluoroetilena (Aclar) in aluminija v škatlah s 30 in 100 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Rapamune 0,5 mg obložene tablete
EU/1/01/171/013-014

Rapamune 1 mg obložene tablete
EU/1/01/171/007-008

Rapamune 2 mg obložene tablete
EU/1/01/171/009-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. marec 2001
Datum zadnjega podaljšanja: 13. marec 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. julij 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.