

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapamune 1 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține sirolimus 1 mg.

Fiecare flacon de 60 ml conține sirolimus 60 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml conține etanol până la 25 mg, propilenglicol (E1520) aproximativ 350 mg și ulei de soia 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluție de culoare galben pal până la galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rapamune este indicat la pacienții adulți cu transplant renal și risc imunologic mic până la moderat, pentru profilaxia rejetului de organ. Se recomandă ca Rapamune să fie utilizat inițial în asociere cu ciclosporină microemulsie și cu corticosteroizi, timp de 2 până la 3 luni. Administrarea Rapamune poate fi continuată ca tratament de întreținere, în asociere cu corticosteroizii, numai în cazul în care ciclosporina microemulsie poate fi întreruptă treptat (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Rapamune este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în declin (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia rejetului de organ

Tratamentul trebuie inițiat și continuat sub supravegherea unui medic specialist calificat adecvat în domeniul transplanturilor.

Tratament inițial (2 până la 3 luni post-transplant)

Regimul obișnuit de dozare pentru Rapamune constă în administrarea unei doze unice de încărcare de 6 mg, oral, administrată cât mai curând posibil după transplant, urmată de 2 mg o dată pe zi, până când devin disponibile rezultatele monitorizării terapiei medicamentoase (vezi *Monitorizarea terapiei medicamentoase și ajustarea dozei*). În continuare, doza de Rapamune trebuie individualizată pentru a obține concentrații minime în sângele integral de 4 până la 12 ng/ml (dozare cromatografică).

Tratamentul cu Rapamune trebuie optimizat, prin diminuarea progresivă a dozei de steroizi și ciclosporină microemulsie. În primele 2-3 luni după transplant, concentrația minimă a ciclosporinei trebuie să se mențină în intervalul sugerat de 150-400 ng/ml (dozare cu ajutorul anticorpilor monoclonali sau o tehnică echivalentă) (vezi pct. 4.5).

Pentru a reduce gradul de variabilitate la minim, Rapamune trebuie să fie luat la același interval de timp în raport cu administrarea ciclosporinei, la 4 ore după doza de ciclosporină, iar administrarea trebuie să fie însoțită sau nu de alimente, în mod consecvent (vezi pct. 5.2).

Tratament de întreținere

Administrarea ciclosporinei trebuie întreruptă progresiv pe parcursul a 4 până la 8 săptămâni, iar doza de Rapamune va trebui ajustată astfel încât să se obțină concentrații minime în sângele integral de 12 până la 20 ng/ml (dozare cromatografică; vezi *Monitorizarea terapiei medicamentoase și ajustarea dozei*). Rapamune trebuie administrat în asociere cu corticosteroizi. La pacienții la care retragerea din schema terapeutică a ciclosporinei fie eșuează, fie nu poate fi pusă în practică, asocierea ciclosporinei cu Rapamune nu trebuie menținută mai mult de 3 luni după transplant. La acești pacienți, acolo unde situația clinică o permite, se va întrerupe administrarea Rapamune și se va institui un tratament imunosupresor alternativ.

Monitorizarea terapiei medicamentoase și ajustarea dozei

Concentrațiile de sirolimus în sângele integral trebuie atent monitorizate la următoarele grupuri de populație:

- (1) la pacienții cu insuficiență hepatică
- (2) la pacienții la care se administrează concomitent inductori sau inhibitori de CYP3A4, precum și după întreruperea administrării acestora (vezi pct. 4.5) și/sau
- (3) la pacienții la care se reduce semnificativ doza sau se întrerupe administrarea ciclosporinei, întrucât aceste populații sunt cele mai susceptibile de a prezenta necesități de dozare speciale.

Adaptarea tratamentului cu sirolimus nu poate fi făcută doar pe baza monitorizării terapiei medicamentoase. Trebuie să se acorde o atenție deosebită semnelor/simptomelor clinice, biopsiilor tisulare, precum și parametrilor de laborator.

Majoritatea pacienților care au primit 2 mg de Rapamune la 4 ore după administrarea ciclosporinei au prezentat concentrații minime de sirolimus în sângele integral încadrate în intervalul-țintă, de 4 până la 12 ng/ml (exprimate ca valori de dozare cromatografică). Un tratament optim presupune monitorizarea concentrațiilor terapeutice de medicament la toți pacienții.

În mod optim, ajustarea dozei de Rapamune trebuie să se bazeze pe determinarea a mai mult decât o singură valoare a concentrației minime, efectuată la mai mult de 5 zile de la ultima modificare a dozei.

Pacienții pot fi trecuți de pe forma farmaceutică de soluție orală de Rapamune pe cea de drajeuri, cu păstrarea dozei ca număr de mg. Se recomandă efectuarea unei determinări a concentrației minime la 1 sau 2 săptămâni după schimbarea formei farmaceutice sau după schimbarea dozei la administrarea de drajeuri, pentru a confirma faptul că concentrația minimă se încadrează în intervalul-țintă recomandat.

După întreruperea tratamentului cu ciclosporină, se recomandă un interval-țintă pentru concentrația minimă de 12 până la 20 ng/ml (dozare cromatografică). Ciclosporina inhibă metabolizarea sirolimusului, și, prin urmare, concentrațiile de sirolimus scad după întreruperea administrării ciclosporinei, cu excepția situației în care se crește doza de sirolimus. În medie, doza de sirolimus va trebui să fie crescută de 4 ori pentru a contrabalansa absența interacțiunii farmacocinetice (creștere de 2 ori) și necesitatea crescută de efect imunosupresor, în absența ciclosporinei (creștere de 2 ori). Proporția cu care este crescută doza de sirolimus trebuie să corespundă cu proporția de eliminare a ciclosporinei.

În cazul în care sunt necesare una sau mai multe ajustări ale dozei în cursul tratamentului de întreținere (după întreruperea ciclosporinei), la majoritatea pacienților aceste ajustări pot fi stabilite pe baza unei relații de proporționalitate simplă: noua doză de Rapamune=doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă). Dacă este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unei doze de încărcare în plus față de noua doză de întreținere, atunci când apare necesitatea unei creșteri considerabile a concentrațiilor minime de sirolimus: Doza de încărcare pentru Rapamune=3 x (noua doză de întreținere – doza de întreținere curentă). Doza maximă de Rapamune administrată în orice zi nu trebuie să depășească 40 mg. În cazul în care o doză zilnică estimată depășește 40 mg datorită

adăugării unei doze de încărcare, doza de încărcare trebuie administrată pe parcursul a 2 zile. Concentrațiile minime de sirolimus trebuie monitorizate timp de cel puțin 3 până la 4 zile după administrarea unei(unor) doze de încărcare.

Intervalele pentru valoarea recomandată a concentrației minime pe 24 de ore pentru sirolimus se bazează pe metode cromatografice. Au fost utilizate câteva metode de dozare pentru a măsura concentrațiile de sirolimus în sângele integral. În prezent, în practica clinică, concentrația de sirolimus în sângele integral este măsurată atât prin metode cromatografice, cât și de dozare imunoenzimatică. Valorile concentrației obținute prin aceste metode diferite nu sunt intersanjabile. Toate concentrațiile de sirolimus indicate în prezentul Rezumat al Caracteristicilor Produsului fie au fost măsurate cu ajutorul metodelor cromatografice, fie au fost convertite la echivalenți ai metodei cromatografice. Ajustările în sensul aducerii în intervalul-țintă trebuie să fie făcute ținându-se seama de metoda de dozare utilizată pentru determinarea concentrațiilor minime ale sirolimus. Deoarece rezultatele depind de teste și valorile de laborator și se pot modifica în timp, ajustările în sensul aducerii în intervalul terapeutic țintă trebuie să fie făcute atunci când se cunoaște în detaliu testul care se utilizează în mod specific la centru. Medicii trebuie, așadar, să fie informați permanent de către reprezentanții responsabili cu laboratorul lor local cu privire la performanța metodei folosite pe plan local pentru determinarea concentrației de sirolimus.

Pacienți cu limfangioleiomiomatoză sporadică (LAM-S)

Tratamentul trebuie inițiat și continuat sub supravegherea unui medic specialist calificat adecvat.

Pentru pacienții cu LAM-S, doza inițială de Rapamune trebuie să fie de 2 mg/zi. Concentrațiile minime de sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menține concentrațiile între 5 până la 15 ng/ml.

La majoritatea pacienților ajustările dozei pot fi stabilite pe baza unei relații de proporționalitate simplă: noua doză de Rapamune=doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă). Ajustările frecvente ale dozei de Rapamune pe baza concentrațiilor de sirolimus care nu sunt în starea de echilibru pot duce la supradozare sau subdozare deoarece sirolimus are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare lung. Odată ce doza de întreținere de Rapamune este ajustată, pacienții trebuie să continue cu noua doză de întreținere timp de cel puțin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentrației. Odată ce este obținută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puțin o dată la 3 luni.

În prezent nu sunt disponibile date din studii controlate pentru tratamentul LAM-S cu durată mai mare de un an, prin urmare beneficiul tratamentului trebuie reevaluat atunci când este utilizat ca tratament de lungă durată.

Grupe speciale de pacienți

Populația de rasă neagră

Un număr restrâns de informații indică faptul că primitorii de transplant renal de rasă neagră (în principal afro-americanii) necesită doze și concentrații minime de sirolimus mai mari, pentru a se obține aceeași eficacitate ca în cazul pacienților care nu sunt de culoare. Datele privind eficacitatea și siguranța sunt prea limitate pentru a se putea face recomandări specifice în privința utilizării sirolimusului la pacienții de rasă neagră.

Vârșnici

Studiile clinice cu Rapamune, soluție orală, nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârste mai mari de 65 de ani pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament în mod diferit față de pacienții mai tineri (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreținere de Rapamune.

Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi *Monitorizarea terapiei medicamentoase și ajustarea dozei*). Nu este necesară modificarea dozei de încărcare cu Rapamune.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentrației stabile datorată unui timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentrații stabile la 3 determinări consecutive ale concentrațiilor minime de sirolimus.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rapamune la copii și la adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite.

Datele disponibile în prezent sunt prezentate la punctele 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate emite nicio recomandare privind doza.

Mod de administrare

Rapamune este destinat numai pentru administrare orală.

Pentru a reduce la minim gradul de variabilitate, Rapamune trebuie administrat întotdeauna în același mod, fie cu alimente, fie fără.

Sucul de grapefruit trebuie să fie evitat (vezi pct. 4.5).

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Rapamune soluție orală conține ulei de soia. Pacienții alergici la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Rapamune nu a fost studiat în mod adecvat la pacienți cu transplant renal cu risc imunologic ridicat, prin urmare nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu transplant renal cu funcționalitate întârziată a grefei, sirolimus poate întârzia procesul de recuperare a funcției renale.

Reacții de hipersensibilitate

Administrarea de sirolimus a fost asociată cu apariția de reacții de hipersensibilitate, incluzând reacții anafilactice/anafilactoide, angioedem, dermatită exfoliativă și vasculită de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8).

Tratamentul concomitent

Agenți imunosupresori (numai pentru pacienți cu transplant renal)

În cadrul studiilor clinice, sirolimus a fost administrat concomitent cu următoarele medicamente: tacrolimus, ciclosporină, azatioprină, micofenolat mofetil, corticosteroizi și anticorpi citotoxici.

Sirolimusul în asociere cu alte imunosupresoare, nu a fost investigat pe scară largă.

Funcția renală trebuie monitorizată pe durata administrării concomitente a Rapamune și ciclosporinei. La pacienții cu niveluri serice crescute ale creatininei trebuie luată în considerare ajustarea corespunzătoare a schemei terapeutice imunosupresoare. Administrarea concomitentă a altor medicamente cunoscute ca având un efect dăunător asupra funcției renale trebuie făcută cu precauție.

Pacienții tratați cu ciclosporină și Rapamune timp de peste 3 luni au prezentat niveluri ale creatininei serice mai înalte și rate calculate ale filtrării glomerulare mai scăzute comparativ cu cele obținute la pacienții grupului de control tratați cu ciclosporină și placebo sau azatioprină. Pacienții la care tratamentul cu ciclosporină a fost retras cu succes au prezentat niveluri ale creatininei serice mai scăzute și rate calculate ale filtrării glomerulare mai înalte, precum și o incidență mai scăzută a afecțiunilor maligne, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat în continuare ciclosporină. Nu se poate recomanda continuarea administrării concomitente a ciclosporinei și Rapamune ca terapie de întreținere.

Pe baza informațiilor obținute din studii clinice ulterioare, nu se recomandă utilizarea Rapamune, micofenolat mofetilului și corticosteroizilor în combinație cu inductorii de anticorpi pentru receptorul IL-2 (IL2R Ab), în cazul transplanturilor renale *de novo* (vezi pct. 5.1).

Se recomandă monitorizarea periodică cantitativă a excreției urinare de proteine. Într-un studiu care a evaluat trecerea de la inhibitori de calcineurină la Rapamune în cadrul tratamentului de întreținere la pacienți cu transplant renal, a fost observată în mod frecvent creșterea excreției urinare de proteine la 6 până la 24 de luni după trecerea la Rapamune (vezi pct. 5.1). De asemenea, la 2% dintre pacienții incluși în studiu a fost semnalată instalarea unui nou episod de nefroză (sindrom nefrotic) (vezi pct. 4.8). Pe baza informațiilor dintr-un studiu randomizat deschis, trecerea de la inhibitorul de calcineurină tacrolimus la Rapamune în cadrul tratamentului de întreținere la pacienții cu transplant renal a fost asociată cu un profil de siguranță nefavorabil, fără beneficiu din punct de vedere al eficacității și, de aceea, nu poate fi recomandată (vezi pct. 5.1).

Utilizarea concomitentă a Rapamune cu un inhibitor de calcineurină poate crește riscul de sindrom hemolitic-uremic/purpură trombotică trombocitopenică/microangiopatie trombotică (SHU/PTT/MAT), induse de inhibitorul de calcineurină.

Inhibitori de HMG-CoA reductază

În cadrul studiilor clinice, administrarea concomitentă a Rapamune și a inhibitorilor de HMG-CoA reductază și/sau a fibraților a fost bine tolerată. În decursul tratamentului cu Rapamune, cu sau fără CsA, pacienții trebuie monitorizați pentru a se detecta creșterea concentrațiilor de lipide, iar pacienții la care se administrează un inhibitor de HMG-CoA reductază și/sau un fibrat trebuie monitorizați pentru a se detecta posibila apariție a rabdomiolizei și a altor reacții adverse, așa cum sunt acestea descrise în respectivul Rezumat al Caracteristicilor Produsului pentru aceste medicamente.

Izoenzime ale citocromului P450

Nu se recomandă administrarea concomitentă a sirolimusului cu inhibitori puternici de CYP3A4 (precum ketoconazolul, voriconazolul, itraconazolul, telitromicina sau claritromicina) sau cu inductorii de CYP3A4 (precum rifampicina, rifabutina) (vezi pct. 4.5).

Angioedem

Administrarea concomitentă a Rapamune cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) a condus la apariția unor reacții de tipul edemului angioneurotic. Concentrațiile crescute de sirolimus, de exemplu în urma interacțiunii cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (cu/fără inhibitori ai ECA administrați concomitent) pot potența, de asemenea, angioedemul (vezi pct. 4.5). În unele cazuri, angioedemul s-a retras în urma întreruperii sau reducerii dozei de Rapamune.

S-a constatat o rată crescută de rejet acut confirmat prin biopsie (RACB) la pacienți cu transplant renal la utilizarea concomitentă a sirolimus cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 5.1). Pacienții tratați cu sirolimus trebuie monitorizați atent dacă li se administrează concomitent inhibitori ai ECA.

Vaccinare

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare. În cursul tratamentului cu imunosupresoare, inclusiv Rapamune, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă. Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată pe durata tratamentului cu Rapamune.

Afecțiuni maligne

Imunosupresia poate conduce la o creștere a susceptibilității la infecții și la posibila apariție a limfoamelor și altor manifestări maligne, în special la nivelul pielii (vezi pct. 4.8). Ca de obicei în cazul pacienților cu risc crescut de cancer de piele, expunerea la lumina solară și la lumina ultravioletă (UV) trebuie limitată prin purtarea de îmbrăcăminte de protecție și prin utilizarea de fotoprotectoare cu factor de protecție ridicat.

Infecții

O supresie excesivă a sistemului imunitar poate, de asemenea, spori susceptibilitatea la infecții incluzând infecțiile oportuniste (bacteriene, micotice, virale și protozoice), infecțiile letale și sepsisul.

Printre aceste afecțiuni, la pacienții cu transplant renal, se numără nefropatia asociată cu virusul BK și leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) asociată cu virusul JC. Aceste infecții sunt asociate frecvent cu o solicitare imunosupresivă totală crescută și pot duce la tulburări grave sau letale, pe care medicul trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial al pacienților imunodeprimați care prezintă deteriorarea funcției renale sau simptome neurologice.

S-au raportat cazuri de pneumonie cu *Pneumocystis carinii* la pacienți cu transplant renal care nu au primit tratament profilactic antimicrobian. De aceea, tratamentul profilactic antimicrobian pentru pneumonia cu *Pneumocystis carinii* trebuie administrat în primele 12 luni după transplant.

Profilaxia pentru citomegalovirus (CMV) este recomandată timp de 3 luni după transplantul renal, în special la pacienții care prezintă un risc crescut de îmbolnăvire cu CMV.

Insuficiență hepatică

Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienții cu funcție hepatică afectată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la jumătate a dozei de întreținere din cauza clearance-ului scăzut (vezi pct. 4.2 și 5.2). Deoarece acești pacienți prezintă un timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea terapiei medicamentoase după o doză de încărcare sau o modificare de doză trebuie să fie efectuată pe o perioadă mai lungă de timp, până când sunt atinse concentrații stabile (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți cu transplant pulmonar sau hepatic

Siguranța și eficacitatea Rapamune ca tratament imunosupresor nu au fost stabilite la pacienții cu transplant hepatic sau pulmonar și, prin urmare, utilizarea la acești pacienți nu este recomandată.

În două studii clinice la pacienți cu transplant hepatic *de-novo*, utilizarea sirolimusului cu ciclosporină sau tacrolimus a fost asociată cu o creștere a cazurilor de tromboză a arterei hepatice, de cele mai multe ori conducând la pierderea grefei sau la deces.

Un studiu clinic efectuat la pacienți cu transplant hepatic, randomizați pe două grupuri de tratament, unul de conversie de la un regim de tratament bazat pe un inhibitor al calcineurinei (ICN) la un regim de tratament bazat pe sirolimus, iar celălalt de continuare a regimului de tratament bazat pe ICN la 6-144 de luni după transplantul hepatic nu a demonstrat superioritatea din punct de vedere al valorii RFG, ajustată în raport cu valoarea inițială, la 12 luni (-4,45 ml/min și, respectiv, -3,07 ml/min). De asemenea, studiul nu a reușit să demonstreze non-inferioritatea, în grupul de conversie a tratamentului spre sirolimus, comparativ cu grupul de continuare a tratamentului cu ICN, din punctul de vedere al

ratei de pierdere a grefei ca parametru combinat, lipsei datelor privind supraviețuirea sau decesul. Rata deceselor în grupul de conversie a tratamentului spre sirolimus a fost mai mare decât în grupul de continuare a tratamentului cu ICN, deși diferența nu a fost semnificativă. Ratele la 12 luni pentru întreruperea prematură a participării la studiu, reacțiile adverse ca parametru global (și, în mod specific, pentru infecții) și respingerea acută a grefei hepatice, dovedită prin biopsie, au fost toate semnificativ mai mari în grupul de conversie a tratamentului spre sirolimus decât în grupul de continuare a tratamentului cu ICN.

La pacienți cu transplant pulmonar *de-novo* și la care s-a utilizat sirolimus în cadrul terapiei imunosupresoare s-au semnalat cazuri de dehiscentă bronșică anastomotică, cele mai multe letale.

Efecte sistemice

La pacienții cărora li s-a administrat Rapamune au fost raportate cazuri de afectare sau întârziere a procesului de vindecare a rănilor, incluzând limfocel la pacienții cu transplant renal și dehiscenta rănilor. Datele prezentate în literatura de specialitate sugerează că la pacienții cu un indice de masă corporală (IMC) de peste 30 kg/m² riscul vindecării anormale a rănilor poate fi mai mare.

De asemenea, la pacienții cărora li s-a administrat Rapamune, au fost raportate acumulări lichidiene, inclusiv edem periferic, limfedem, exsudat pleural și exsudat pericardic (inclusiv exsudate semnificative din punct de vedere hemodinamic, la copii și la adulți).

Utilizarea Rapamune a fost asociată cu o creștere a colesterolului și trigliceridelor serice care poate necesita tratament. Pacienții cărora li se administrează Rapamune trebuie monitorizați în ceea ce privește hiperlipidemia utilizând teste de laborator, iar în cazul în care aceasta este detectată va trebui să se intervină prin instituirea de dietă, exerciții fizice și tratament cu medicamente care scad nivelurile de lipide din sânge. La pacienții la care hiperlipidemia este deja instalată, trebuie să se facă o evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de se a iniția o schemă de tratament imunosupresor care să includă Rapamune. În mod similar, raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu Rapamune trebuie re-evaluat la pacienții care prezintă o hiperlipidemie severă, refractară la tratament.

Etanol

Rapamune soluție orală conține etanol (alcool etilic) până la 3,17 vol.%. O doză de încărcare de 6 mg conține până la 150 mg alcool etilic, care corespunde la 3,80 ml de bere sau 1,58 ml de vin. Este posibil ca această doză să fie nocivă pentru persoanele care suferă de etilism și trebuie luată în considerare la femeile gravide sau care alăptează, la copii și la grupe de pacienți cu risc crescut, cum sunt cei cu hepatopatie sau epilepsie.

Dozele de întreținere de 4 mg sau mai puțin conțin cantități mici de alcool etilic (100 mg sau mai puțin) care sunt probabil prea mici pentru a fi nocive.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Sirolimusul este metabolizat intens de către izoenzima CYP3A4 în peretele intestinal și în ficat. Sirolimusul reprezintă, de asemenea, un substrat pentru pompa de eflux polimedamentos, glicoproteina P (P-gp) localizată în intestinul subțire. De aceea, absorbția și eliminarea ulterioară a sirolimusului ar putea fi influențată de substanțe care afectează aceste proteine. Inhibitorii de CYP3A4 (precum ketoconazolul, voriconazolul, itraconazolul, telitromicina sau claritromicina) scad metabolizarea sirolimusului și cresc nivelurile acestuia. Inductorii de CYP3A4 (precum rifampicina sau rifabutina) cresc metabolizarea sirolimusului și reduc nivelurile acestuia. Administrarea concomitentă a sirolimusului cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Rifampicina (inductor de CYP3A4)

Administrarea unor doze multiple de rifampicină a dus la scăderea concentrațiilor sirolimusului în

sângele integral, după o doză unică de 10 mg de Rapamune soluție orală. Rifampicina a crescut clearance-ul sirolimusului de aproximativ 5,5 ori și a scăzut ASC și C_{max} cu aproximativ 82% și respectiv 71%. Administrarea concomitentă a sirolimusului cu rifampicina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Ketoconazolul (inhibitor al CYP3A4)

Administrarea unor doze multiple de ketoconazol a afectat în mod semnificativ viteza și gradul de absorbție precum și expunerea la sirolimus pentru Rapamune soluție orală, după cum o demonstrează creșterile C_{max} , t_{max} și ASC pentru sirolimus, respectiv de 4,4 ori, de 1,4 ori și de 10,9 ori. Administrarea concomitentă a sirolimusului cu ketoconazol nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Voriconazolul (inhibitor al CYP3A4)

S-a raportat că administrarea concomitentă a sirolimusului (2 mg, doză unică) cu voriconazol, administrare orală în doză multiplă (400 mg la intervale de 12 ore timp de 1 zi, apoi 100 mg la intervale de 12 ore timp de 8 zile), la subiecți sănătoși, crește C_{max} și ASC pentru sirolimus în medie de 7 ori și, respectiv, de 11 ori. Administrarea concomitentă a sirolimusului cu voriconazolul nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Diltiazemul (inhibitor al CYP3A4)

Administrarea orală simultană a 10 mg de Rapamune soluție orală, și a 120 mg de diltiazem a afectat în mod semnificativ biodisponibilitatea sirolimusului. C_{max} , t_{max} , și ASC pentru sirolimus au fost crescute de 1,4 ori, 1,3 ori, și respectiv, 1,6 ori. Sirolimus nu a afectat farmacocinetica nici pentru diltiazem și nici pentru metabolizii săi, desacetildiltiazem și desmetildiltiazem. În cazul administrării de diltiazem, nivelurile sanguine ale sirolimusului trebuie monitorizate și este posibil să apară necesitatea unei ajustări a dozei.

Verapamilul (inhibitor al CYP3A4)

Administrarea în doză multiplă a verapamilului și a sirolimusului, soluție orală, a afectat în mod semnificativ viteza și gradul de absorbție pentru ambele medicamente. C_{max} , t_{max} , și ASC pentru sirolimus în sângele integral au crescut de 2,3 ori, 1,1 ori, și, respectiv, 2,2 ori. Atât C_{max} cât și ASC în plasmă pentru S(-) verapamil au crescut de 1,5 ori, iar t_{max} a fost scăzut cu 24%. Concentrațiile de sirolimus trebuie monitorizate și trebuie să fie luată în considerare o reducere corespunzătoare a dozelor pentru ambele medicamente.

Eritromicina (inhibitor al CYP3A4)

Administrarea în doză multiplă a eritromicinei și a sirolimusului, soluție orală, a crescut în mod semnificativ viteza și gradul de absorbție pentru ambele medicamente. C_{max} , t_{max} , și ASC pentru sirolimus în sângele integral au crescut, de 4,4 ori, 1,4 ori, și respectiv, 4,2 ori. C_{max} , t_{max} și ASC în plasmă pentru eritromicina bază au crescut de 1,6 ori, 1,3 ori, și, respectiv, 1,7 ori. Nivelurile sirolimusului trebuie monitorizate, și trebuie să fie luată în considerare o reducere corespunzătoare a dozelor pentru ambele medicamente.

Ciclosporina (substrat al CYP3A4)

Viteza și gradul de absorbție a sirolimusului au fost semnificativ crescute de ciclosporina A (CsA). Administrarea sirolimusului concomitent (5 mg), apoi la 2 ore (5 mg) și la 4 ore (10 mg) după administrarea CsA (300 mg) a condus la o creștere a ASC pentru sirolimus cu aproximativ 183%, 141% și, respectiv, 80%. Efectul CsA a fost, de asemenea, reflectat de creșteri ale C_{max} și t_{max} pentru sirolimus. Atunci când a fost administrat la 2 ore înaintea administrării CsA, C_{max} și ASC pentru sirolimus nu au fost afectate. O doză unică de sirolimus nu a afectat farmacocinetica ciclosporinei (microemulsie) la voluntari sănătoși, administrarea făcându-se simultan sau la un interval de 4 ore. Se recomandă ca Rapamune să fie administrat la 4 ore după ciclosporină (microemulsie).

Contraceptivele orale

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între Rapamune soluție orală și 0,3 mg norgestrel/0,03 mg etinil estradiol. Deși rezultatele unui studiu cu doză unică pentru evaluarea interacțiunii cu un contraceptiv oral sugerează lipsa interacțiunilor farmacocinetice, aceste rezultate nu pot exclude posibilitatea apariției unor modificări de farmacocinetică ce ar putea afecta eficacitatea contraceptivului oral în cursul tratamentului pe termen lung cu Rapamune.

Alte interacțiuni posibile

Inhibitorii de CYP3A4 pot scădea metabolizarea sirolimusului, crescând nivelurile sanguine ale acestuia. Asemenea inhibitori includ anumite antifungice (de exemplu clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol), anumite antibiotice (de exemplu troleandomicină, telitromicină, claritromicină), anumiți inhibitori de protează (de exemplu ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir), nicardipină, bromcriptină, cimetidină, danazol și letermovir.

Inductorii de CYP3A4 pot crește metabolizarea sirolimusului, scăzând nivelurile sanguine ale acestuia (de exemplu sunătoarea (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină).

Cu toate că sirolimusul inhibă citocromul P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4/5 din microzomii hepatici umani *in vitro*, nu este de așteptat o inhibare a activității acestor izoenzime *in vivo*, întrucât concentrațiile de sirolimus necesare pentru a produce inhibarea sunt mult mai mari decât cele observate la pacienții care primesc doze terapeutice de Rapamune. Inhibitorii glicoproteinei P pot scădea efluxul de sirolimus din celulele intestinale, crescând nivelurile de sirolimus.

Sucul de grapefruit afectează căile metabolice mediate de CYP3A4, și trebuie prin urmare evitat.

Se pot observa interacțiuni farmacocinetice cu stimulante ale motilității gastro-intestinale cum sunt cisaprida și metoclopramida.

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică clinic semnificativă între sirolimus și următoarele substanțe: aciclovir, atorvastatină, digoxină, glibenclamidă, metilprednisolon, nifedipină, prednisolon și trimetoprim/sulfametoxazol.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepție în cursul tratamentului cu Rapamune, precum și timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Rapamune (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea sirolimusului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Rapamune nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepție în cursul tratamentului cu Rapamune, precum și timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Rapamune.

Alăptarea

În urma administrării de sirolimus marcat radioactiv, s-a constatat excreția de radioactivitate în laptele șobolanilor aflați în perioada de lactație. Nu se cunoaște dacă sirolimusul este excretat în laptele uman. Datorită posibilității apariției de reacții adverse la sugari alăptați la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Rapamune.

Fertilitatea

La unii pacienți cărora li s-a administrat Rapamune s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării Rapamune (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rapamune nu are nicio influență cunoscută asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacții adverse observate la profilaxia rejektului de organ în transplantul renal

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (apărute la >10% dintre pacienți) sunt trombocitopenia, anemia, febra, hipertensiunea arterială, hipokaliemia, hipofosfatemia, infecția de tract urinar, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, durerea abdominală, limfocelul, edemul periferic, artralgia, acneea, diareea, durerile, constipația, greața, cefaleea, creșterea creatininemiei și creșterea lactat-dehidrogenazei (LDH) sanguine.

Incidența oricărei(oriceor) reacții adverse poate crește odată cu creșterea concentrației minime de sirolimus.

Următoarea listă de reacții adverse se bazează pe experiența din cadrul studiilor clinice și experiența ulterioară punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Cea mai mare parte a pacienților au urmat regimuri de tratament imunosupresiv, care au inclus Rapamune în combinație cu alți agenți imunosupresivi.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Pneumonie Infecții fungice Infecții virale Infecții bacteriene Infecții cu herpes simplex Infecții de tract urinar	Sepsis Pielonefrită Infecții cu citomegalovirus Herpes zoster provocat de virusul varicelo-zosterian	Colită determinată de <i>Clostridium difficile</i> Infecții cu micobacterii (inclusiv tuberculoză) Infecții cu virusul Epstein-Barr		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Cancer cutanat non-melanom*	Limfom* / melanom malign*; tulburare limfoproliferativă post-transplant		Carcinom cutanat neuroendocrin*
Tulburări hematologice și limfactice	Trombocitopenie Anemie Leucopenie	Sindrom hemolitic-uremic Neutropenie	Pancitopenie Purpură trombotică trombocitopenică		
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate (inclusiv angioedem, reacții anafilactice și reacții anafilactoide)			
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie Hipofosfatemie Hiperlipidemie (inclusiv hipercolesterolemie) Hiperglicemie Hipertrigliceridemie Diabet zaharat				
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee				Sindromul de encefalopatie posteroară reversibilă
Tulburări cardiace	Tahicardie	Exsudat pericardic			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială Limfocel	Tromboză venoasă (inclusiv tromboză venoasă profundă)	Limfedem		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Embolism pulmonar Pneumonită* Exsudat pleural Epistaxis	Hemoragie pulmonară	Proteinoză alveolară	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală Constipație Diaree Greață	Pancreatită Stomatită Ascită			
Tulburări hepatobiliare	Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (inclusiv creșterea alanin-aminotransferazei și creșterea aspartat-aminotransferazei)		Insuficiență hepatică*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecie cutanată tranzitorie Acnee		Dermatită exfoliativă	Vasculită de hipersensibilitate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Osteonecroză			
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie		Sindrom nefrotic (vezi pct. 4.4) Glomeruloscleroză focală și segmentală*		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Tulburări menstruale (inclusiv amenoree și menoragie)	Chisturi ovariene			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem Edem periferic Febră Dureri Proces anormal de vindecare*				
Investigații diagnostice	Creșterea lactat-dehidrogenazei sanguine Creșterea creatininemiei				

*Vezi punctul de mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunosupresia crește susceptibilitatea de a dezvolta limfoame și alte manifestări maligne, în special la nivelul pielii (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv Rapamune, s-au raportat cazuri de nefropatie asociată cu virusul BK și cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată cu virusul JC.

S-au raportat cazuri de hepatotoxicitate; riscul poate crește pe măsură ce crește concentrația minimă de sirolimus. S-au raportat cazuri rare de necroză hepatică letală în condițiile unor concentrații minime mari de sirolimus.

La pacienți care beneficiau de scheme terapeutice imunosupresoare care cuprindeau Rapamune, au apărut cazuri de boală pulmonară interstițială (incluzând pneumonita și, rareori, pneumonia generatoare de bronșită obliterantă (BOOP) și fibroză pulmonară), unele letale, fără etiologie infecțioasă identificată. În unele cazuri, boala pulmonară interstițială s-a retras în urma întreruperii sau reducerii dozei de Rapamune. Riscul se poate accentua pe măsură ce crește concentrația minimă de sirolimus.

Au fost raportate cazuri de afectare a procesului de vindecare în urma transplantului chirurgical, incluzând dehiscența fascială, hernia postoperatorie și ruptura anastomotică (de exemplu, în cazul rănilor, vaselor sanguine, căilor aeriene, ureterelor, căilor biliare).

La unii pacienți cărora li s-a administrat Rapamune s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării Rapamune (vezi pct. 5.3).

La pacienții cu funcționalitate întârziată a grefei, sirolimus poate întârzia procesul de recuperare a funcției renale.

Utilizarea concomitentă a sirolimusului cu un inhibitor de calcineurină poate crește riscul de SHU/PTT/MAT induse de inhibitorul de calcineurină.

S-au raportat cazuri de glomeruloscleroză focală și segmentală.

La pacienții cărora li s-a administrat Rapamune au existat, de asemenea, raportări privind acumulări de lichid, incluzând edem periferic, edem limfatic, exsudat pleural și exsudate pericardice (incluzând exsudate semnificative din punct de vedere hemodinamic, la copii și adulți).

În cadrul unui studiu având ca obiectiv evaluarea siguranței și eficacității trecerii de la inhibitorii de calcineurină la sirolimus (nivele-țintă de 12 – 20 ng/ml) în tratamentul de întreținere al pacienților cu transplant renal, înrolarea a fost oprită pentru un subgrup de pacienți (n=90) cu valori inițiale ale ratei de filtrare glomerulară mai mici de 40 ml/min (vezi pct. 5.1). Frecvența evenimentelor adverse grave, printre care pneumonie, rețetelul acut, pierderea greșii și deces, a fost mai mare în acest grup tratat cu sirolimus (n=60, intervalul median de timp post-transplant – 36 luni).

Au fost raportate chisturi ovariene și tulburări menstruale (inclusiv amenoree și menoragie). La pacientele cu chisturi ovariene simptomatice trebuie să se efectueze o evaluare suplimentară. Frecvența chisturilor ovariene poate fi mai mare la femeile aflate în perioada de premenopauză comparativ cu femeile aflate în perioada post-menopauză. În unele cazuri, chisturile ovariene și aceste tulburări menstruale s-au rezolvat după întreruperea tratamentului cu Rapamune.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu s-au efectuat studii clinice controlate cu o posologie comparabilă celei indicate în prezent pentru utilizarea Rapamune la adulți.

Siguranța a fost evaluată într-un studiu clinic controlat în care au fost incluși pacienți cu transplant renal cu vârsta mai mică de 18 ani considerați a prezenta un risc imunologic mare, definit ca antecedente ale unuia sau mai multor episoade acute de rețetel al alogrefei și/sau prezența nefropatiei cronice produsă de alogrefă, la o biopsie renală (vezi pct. 5.1). Utilizarea Rapamune în combinație cu inhibitori de calcineurină și corticosteroizi a fost asociată cu creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, valori anormale ale lipidelor serice (printre care creșterea trigliceridelor serice și colesterolului) și infecții de tract urinar. Schema de tratament studiată (utilizarea continuă a Rapamune în asociere cu un inhibitor de calcineurină) nu este indicată la pacienții adulți, copii sau adolescenți (vezi pct. 4.1).

Într-un alt studiu care a inclus pacienți cu transplant renal cu vârsta de 20 ani și mai mică, conceput pentru evaluarea siguranței retragerii progresive a corticosteroizilor (începând de la 6 luni post-transplant) dintr-o schemă imunosupresivă inițiată în perioada transplantului, conținând tratament imunosupresiv de doză întreagă atât cu Rapamune cât și cu un inhibitor de calcineurină în asociere cu basiliximab, dintre cei 274 de pacienți incluși, la 19 (6,9%) s-a raportat dezvoltarea de boală limfoproliferativă de transplant (BLPT). Dintre cei 89 de pacienți cunoscuți a fi seronegativi pentru virusul Epstein-Barr (VEB) înainte de transplant, la 13 (15,6%) s-a raportat apariția BLPT. Toți pacienții care au dezvoltat BLPT aveau vârsta mai mică de 18 ani.

Experiența existentă este insuficientă pentru a recomanda utilizarea Rapamune la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse observate la pacienții cu LAM-S

Siguranța a fost evaluată într-un studiu controlat, care a implicat 89 de pacienți cu LAM, din care 81 pacienți au avut LAM-S iar 42 dintre aceștia au fost tratați cu Rapamune (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse la medicament observate la pacienții cu LAM-S au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului pentru indicația profilaxia rețetelului de organ în transplantul renal, la care se adăugă scăderea în greutate, care a fost raportată în studiu ca având o incidență mai mare la Rapamune comparativ cu placebo (frecvență, 9,5% față de frecvență, 2,6%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În prezent, experiența privind supradozajul este minimă. Un pacient a avut un episod de fibrilație atrială după ingerarea a 150 mg de Rapamune. În general, efectele adverse produse de supradozaj sunt concordante cu cele prezentate la pct. 4.8. În toate cazurile de supradozaj trebuie instituite măsuri de susținere generală. Luând în considerare slaba sa solubilitate în apă și gradul ridicat de legare de eritrocite și de proteinele plasmatice, este de așteptat ca Rapamune să nu fie dializabil în vreo măsură semnificativă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA10.

Sirolimus inhibă activarea celulelor T indusă de cei mai mulți stimuli, blocând transducția semnalului intracelular, atât cea calciu-dependentă cât și cea calciu-independentă. Studiile demonstrează faptul că efectele sale sunt mediate printr-un mecanism diferit de cel al ciclosporinei, tacrolimusului și altor agenți imunosupresori. Studiile experimentale sugerează faptul că sirolimusul se leagă de proteina citosolică specifică FKPB-12, iar complexul FKPB 12-sirolimus inhibă activarea factorului-țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR), o kinază de importanță critică pentru desfășurarea ciclului celular. Inhibarea mTOR conduce la blocarea anumitor căi specifice de transducție a semnalelor. Rezultatul final este inhibarea activării limfocitare, care generează imunosupresie.

La animale, sirolimus are un efect direct asupra reacțiilor mediate imunitar de supresare a activării celulelor T și B, cum ar fi rejețul alogrefei.

LAM implică infiltrarea țesutului pulmonar cu celule de tip muscular neted care găzduiesc mutații inactivatoare ale genei complexului sclerozei tuberoase (CST) (celule LAM). Pierderea funcției genei CST activează calea de semnalizare mTOR, determinând proliferare celulară și eliberarea factorilor de creștere limfangiogeni. Sirolimus inhibă calea mTOR activat și astfel proliferarea celulelor LAM.

Studii clinice

Profilaxia rejetului de organ

Pacienții cu risc imunologic scăzut până la mediu au făcut obiectul unui studiu de fază 3 cu tratament de întreținere cu Rapamune și excludere a ciclosporinei, care au inclus pacienți cu alogrefă renală de la cadavru sau de la un donator viu. În plus, au fost incluși în studiu pacienți cu re-transplant la care grefele anterioare au supraviețuit timp de cel puțin 6 luni după transplant. Ciclosporina nu a fost retrasă la pacienții care au suferit episoade de rejet acut de gradul 3 pe scala Banff, la cei care erau dependenți de dializă, la cei la care nivelul creatininei serice era mai mare de 400 μmol/l sau la cei cu funcție renală inadecvată pentru a suporta retragerea tratamentului cu ciclosporină. Pacienții cu risc imunologic ridicat de pierdere a grefei nu au fost studiați în număr suficient în cadrul studiilor cu tratament de întreținere cu Rapamune și excludere a ciclosporinei, acest tip de tratament nefiind recomandat la acești pacienți.

La 12, 24 și 36 de luni, parametrii de supraviețuire a grefei și a pacientului au fost similari pentru ambele grupuri. La 48 de luni s-a constatat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic, în ceea ce privește supraviețuirea grefei, în favoarea Rapamune din grupul în care s-a efectuat eliminarea ciclosporinei comparativ cu grupul de tratament combinat Rapamune plus ciclosporină (incluzând și excluzând cazurile pierdute din urmărire). A existat o rată a respingerilor evidențiate la prima biopsie semnificativ mai ridicată în grupul în care s-a efectuat eliminarea ciclosporinei comparativ cu cel în

care ciclosporina a fost menținută, în perioada de 12 luni post-randomizare (9,8% vs. 4,2%, respectiv). Prin urmare, diferența între cele două grupuri nu a fost semnificativă.

Valoarea medie calculată a ratei de filtrare glomerulară (RFG) la 12, 24, 36, 48 și 60 de luni a fost semnificativ mai mare la pacienții care au primit Rapamune în urma eliminării ciclosporinei decât la cei din grupul de tratament cu Rapamune plus ciclosporină. Pe baza analizei datelor obținute la 36 de luni sau mai mult, care au arătat o diferență în creștere în ceea ce privește supraviețuirea grefei și funcția renală, precum și valori semnificativ mai scăzute ale tensiunii arteriale în grupul în care a fost eliminată ciclosporina, s-a decis întreruperea participării la studiu a subiecților din grupul tratat cu Rapamune plus ciclosporină. Până la 60 de luni, incidența malignităților cu altă localizare decât cea cutanată a fost semnificativ mai mare în cohorta în care a fost continuată administrarea ciclosporinei, comparativ cu cohorta în care ciclosporina a fost retrasă (8,4% vs. 3,8% respectiv). Pentru carcinoamele cutanate, valoarea mediană a timpului până la prima apariție a fost semnificativ întârziată.

Siguranța și eficacitatea trecerii de pe inhibitorii de calcineurină pe Rapamune în cadrul tratamentului de întreținere la pacienții cu transplant renal (6-120 de luni după transplant) au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, controlat, stratificat la momentul inițial în funcție de valoarea calculată a RFG (20-40 ml/min vs peste 40 ml/min). Medicamentele imunosupresive utilizate concomitent au inclus micofenolat mofetilul, azatioprina și corticosteroizii. Înrolarea în grupul de pacienți cu o valoare calculată la momentul inițial a RFG mai mică de 40 ml/min a fost întreruptă din cauza unui dezechilibru în ceea ce privește evenimentele referitoare la siguranță (vezi pct. 4.8).

În grupul de pacienți cu o valoare calculată la momentul inițial a RFG de peste 40 ml/min nu s-a constatat o îmbunătățire globală a funcției renale. Ratele de respingere acută, pierdere a grefei și deces au fost similare după 1 an și 2 ani. Reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului au apărut mai frecvent în primele 6 luni după trecerea pe Rapamune. În grupul de pacienți cu o valoare calculată la momentul inițial a RFG de peste 40 ml/min, valorile medii și mediane a raportului proteine pe creatinină urinară au fost semnificativ mai mari în grupul în care s-a făcut trecerea pe Rapamune față de cel în care a fost continuat tratamentul cu inhibitori de calcineurină, la 24 de luni (vezi pct. 4.4). De asemenea, a fost semnalată instalarea unui nou episod de nefroză (sindrom nefrotic) (vezi pct. 4.8).

La 2 ani, incidența malignităților altele decât melanomul de piele a fost semnificativ mai mică în grupul în care a fost efectuată trecerea pe Rapamune, comparativ cu grupul în care s-a continuat tratamentul cu inhibitori de calcineurină (1,8% și 6,9%). Într-un subgrup de pacienți de studiu cu o valoare la momentul inițial a RFG de peste 40 ml/min și cu excreție urinară normală a proteinelor, rata calculată a RFG a fost mai mare, la 1 și 2 ani, la pacienții trecuți pe Rapamune față de subgrupul corespondent de pacienți la care s-a continuat administrarea inhibitorilor de calcineurină. Ratele de respingere acută, pierdere a grefei și deces au fost similare, dar excreția urinară de proteine a fost crescută pe brațul de tratament cu Rapamune al acestui subgrup.

În cadrul unui studiu randomizat, deschis, comparativ, multicentric în care pacienții cu transplant renal fie au fost trecuți de la tacrolimus la sirolimus la 3-5 luni după transplant, fie au rămas pe tacrolimus, nu a fost nicio diferență semnificativă a funcției renale la 2 ani. Au fost mai multe evenimente adverse (99,2% comparativ cu 91,1%, $p=0,002^*$) și mai multe întreruperi ale tratamentului din cauza evenimentelor adverse (26,7% comparativ cu 4,1%, $p<0,001^*$) în grupul trecut pe sirolimus comparativ cu grupul tacrolimus. Incidența rejetului acut confirmat prin biopsie a fost mai crescută ($p = 0,020^*$) pentru pacienții din grupul sirolimus (11; 8,4%) comparativ cu grupul tacrolimus (2; 1,6%) pe durata celor 2 ani; cele mai multe rejeturi au avut un grad ușor de severitate (8 din 9 [89%] RACB mediat de celule T, 2 din 4 [50%] RACB mediat de anticorpi) în grupul sirolimus. Pacienții care au prezentat atât un rejet mediat de anticorpi, cât și un rejet mediat de celulele T în cadrul aceleiași biopsii au fost numărați o dată pentru fiecare categorie. Mai mulți pacienți trecuți pe sirolimus au prezentat instalarea diabetului zaharat, definit drept 30 de zile sau peste ori cel puțin 25 de zile continue (fără întreruperi) de utilizare a oricărui tratament antidiabetic după randomizare, o concentrație a glucozei à jeun ≥ 126 mg/dl sau a glucozei postprandiale ≥ 200 mg/dl după randomizare (18,3% comparativ cu 5,6%, $p=0,025^*$). A fost observată o incidență mai scăzută de carcinom

scuamos celular cutanat în grupul sirolimus (0% comparativ cu 4,9%). *Notă: valorile p nu au fost controlate pentru testarea multiplă.

În cadrul a două studii clinice multicentrice, pacienții cu transplant renal *de novo* tratați cu sirolimus, micofenolat mofetil (MMF), corticosteroizi și un antagonist al receptorului IL-2 au prezentat rate de respingere acută semnificativ mai mari și rate de deces mai mari din punct de vedere numeric comparativ cu pacienții tratați cu un inhibitor de calcineurină, MMF, corticosteroizi și un antagonist al receptorului IL-2 (vezi pct. 4.4). Nu s-au constatat îmbunătățiri ale funcției renale în brațele de tratament cu sirolimus administrat *de novo*, fără inhibitor de calcineurină. În unul dintre studii a fost utilizată o schemă simplificată de administrare a daclizumabului.

Într-o evaluare randomizată de comparare a ramiprilului cu placebo în vederea prevenției proteinuriei la pacienții cu transplant renal, trecuți de pe inhibitori ai calcineurinei pe sirolimus, s-a observat o diferență în ceea ce privește numărul de pacienți cu RACB pe parcursul a 52 de săptămâni [13 (9,5%) comparativ cu 5 (3,2%); $p=0,073$]. Pacienții la care s-a administrat inițial ramipril 10 mg au înregistrat o rată mai mare de RACB (15%) comparativ cu pacienții la care s-a administrat inițial ramipril 5 mg (5%). Majoritatea rejecțiilor s-au înregistrat în primele șase luni de la schimbarea tratamentului și au avut o severitate ușoară; nu s-au raportat pierderi de grefe pe parcursul studiului (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu limfangioleiomiomatoză sporadică (LAM-S)

Siguranța și eficacitatea Rapamune pentru tratamentul LAM-S au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat, controlat, dublu orb. Acest studiu a comparat Rapamune (doza ajustată la 5-15 ng/ml) cu placebo pentru o perioadă de tratament de 12 luni, urmată de o perioadă de observație de 12 luni la pacienții cu LAM-CST sau LAM-S. Optzeci și nouă (89) de pacienți au fost înrolați în 13 centre de studiu din Statele Unite, Canada și Japonia dintre care 81 pacienți cu LAM-S; dintre pacienții cu LAM-S, 39 de pacienți au fost randomizați să li se administreze placebo iar 42 de pacienți să li se administreze Rapamune. Criteriul cheie de includere a fost volumul expirator forțat în prima secundă (FEV1) $\leq 70\%$ din valoarea prezisă, în timpul vizitei inițiale, după bronhodilatator. Pacienții înrolați cu LAM-S au avut boală pulmonară moderat avansată, cu FEV1 la momentul inițial $49,2 \pm 13,6\%$ (media \pm DS) din valoarea prezisă. Criteriul final principal de evaluare a fost diferența ratei de modificare (panta) a FEV1 între grupuri. În timpul perioadei de tratament la pacienții cu LAM-S, panta medie \pm ES a FEV1 a fost -12 ± 2 ml pe lună în grupul placebo și $0,3 \pm 2$ ml pe lună în grupul Rapamune ($p < 0,001$). Diferența absolută între grupuri a schimbării medii a FEV1 în timpul perioadei de tratament a fost 152 ml sau aproximativ 11% din media FEV1 la înrolare.

Comparativ cu grupul placebo, grupul sirolimus a avut îmbunătățiri de la momentul inițial până la 12 luni la măsurarea capacității vitale forțate (-12 ± 3 față de respectiv 7 ± 3 ml pe lună, $p < 0,001$), concentrația plasmatică a factorului de creștere a endoteliului vascular D (VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ față de respectiv $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml pe lună, $p < 0,001$) și calitatea vieții (scorul la scala analogă vizuală – calitatea vieții [VAS-QOL]: $-0,3 \pm 0,2$ față de respectiv $0,4 \pm 0,2$ pe lună, $p = 0,022$) și performanța funcțională ($-0,009 \pm 0,005$ față de respectiv $0,004 \pm 0,004$ pe lună, $p = 0,044$) la pacienții cu LAM-S. În acest interval nu a existat o diferență semnificativă între grupuri în modificarea capacității funcționale reziduale, a distanței de mers în 6 minute, a capacității de difuziune a plămânului pentru monoxid de carbon sau a scorului general al stării de bine la pacienții cu LAM-S.

Copii și adolescenți

Rapamune a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic controlat cu durata de 36 de luni, în care au fost incluși pacienți cu transplant renal cu vârsta mai mică de 18 ani considerați a fi supuși unui risc imunologic mare, definit ca antecedente de unul sau mai multe episoade acute de rejet al alogrefei și/sau prezența nefropatiei cronice produsă de alogrefă, la o biopsie renală. Subiecților li s-a prescris Rapamune (concentrații țintă de sirolimus de 5-15 ng/ml) în asociere cu un inhibitor de calcineurină și corticosteroizi sau un tratament imunosupresiv bazat pe un inhibitor de calcineurină fără Rapamune. Grupul tratat cu Rapamune nu a demonstrat o superioritate față de grupul de control în ceea ce privește prima apariție a rejecției acute confirmat prin biopsie, pierderii grefei sau decesului. S-a înregistrat câte un deces în fiecare grup. Utilizarea Rapamune în asociere cu inhibitori de calcineurină și

corticosteroizi a fost asociată cu creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, valori anormale ale lipidelor serice (inclusiv creșterea trigliceridelor serice și colesterolului total) și infecții de tract urinar (vezi pct. 4.8).

În cadrul unui studiu clinic asupra transplantului clinic la copii și adolescenți, s-a observat o frecvență inacceptabil de mare a BLPT la administrarea dozei întregi de Rapamune la copii și adolescenți, în plus față de doza întreagă de inhibitori de calcineurină cu basiliximab și corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

În cadrul unei verificări retrospective privind boala veno-ocluzivă (BVO) la pacienți cărora li s-a efectuat un tratament mieloablative cu transplant de celule stem utilizând ciclofosfamidă și iradierea totală a organismului, s-a observat o incidență crescută a BVO hepatice la pacienții cărora li s-a administrat Rapamune, în special când acesta s-a utilizat concomitent cu metotrexat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Soluție orală

După administrarea Rapamune soluție orală, sirolimus se absoarbe rapid, timpul de atingere a concentrației maxime fiind de 1 oră la subiecții sănătoși care au primit o doză unică și de 2 ore la pacienții cu alogrefe renale stabile, care primesc doze multiple. Biodisponibilitatea sistemică a sirolimusului în asociere cu ciclosporina administrată simultan (Sandimmune) este de aproximativ 14%. După administrări repetate, concentrația sanguină medie de sirolimus crește de aproximativ 3 ori. Timpul de înjumătățire final la pacienții cu transplant renal stabil, după doze orale multiple, a fost de 62 ± 16 ore. Cu toate acestea, timpul de înjumătățire efectiv este mai scurt, iar valoarea medie a concentrațiilor constante a fost obținută după 5 până la 7 zile. Valoarea raportului sânge/plasmă (S/P) de 36 indică faptul că există o repartizare considerabilă a sirolimusului în elementele figurate ale sângelui.

Sirolimusul reprezintă un substrat atât pentru citocromul P450 IIIA4 (CYP3A4) cât și pentru glicoproteina-P. Sirolimusul este intens metabolizat prin O-demetilare și/sau hidroxilare. În sângele integral pot fi identificați șapte metaboliți majori, inclusiv derivați hidroxil, demetil și hidroxidemetil. Sirolimusul reprezintă componenta majoră din sângele integral uman și este responsabil pentru mai mult de 90% din activitatea imunosupresoare. După administrarea unei doze unice de sirolimus marcat radioactiv cu ^{14}C la voluntari sănătoși, majoritatea radioactivității (91,1%) a fost regăsită în fecale și numai o mică parte (2,2%) a fost excretată în urină.

Studiile clinice efectuate cu Rapamune nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârste mai mari de 65 de ani pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament în mod diferit față de pacienții mai tineri. Datele privind concentrația minimă de sirolimus la un lot de 35 de pacienți cu transplant renal, cu vârste mai mari de 65 de ani, au fost similare cu cele obținute la populația adultă ($n = 822$), cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani.

La pacienții copii și adolescenți dializați (cu o reducere a ratei de filtrare glomerulară de 30% până la 50%), care se încadrau în grupele de vârstă 5-11 ani și 12-18 ani, valoarea medie a clearance-ului pe unitate de greutate a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți de vârste mai mici (580 ml/h și kg) decât la cei de vârste mai mari (450 ml/h și kg), comparativ cu adulții (287 ml/h și kg). S-a constatat un grad mare de variabilitate între indivizii din aceeași grupă de vârstă.

Concentrațiile de sirolimus au fost măsurate în cadrul unor studii cu concentrație controlată la pacienți copii și adolescenți cu transplant renal cărora li s-au administrat, de asemenea, ciclosporină și corticosteroizi. Ținta pentru concentrațiile minime a fost de 10-20 ng/ml. La starea de echilibru, 8 copii cu vârstele cuprinse între 6-11 ani au primit doze medii \pm abaterea standard (AS) de $1,75 \pm 0,71$ mg pe zi ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), în timp ce 14 adolescenți cu vârstele cuprinse între 12-18 ani au primit doze medii \pm AS de $2,79 \pm 1,25$ mg pe zi ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Copiii mai mici au avut un clearance pe unitatea de greutate mai mare (214 ml/h/kg) comparativ cu adolescenții (136 ml/h/kg). Aceste date sugerează că, pentru copiii mai mici, ar putea fi necesare doze mai mari pe unitatea de greutate decât pentru adolescenți și adulți,

pentru a obține concentrații țintă similare. Cu toate acestea, realizarea unor recomandări de dozaj speciale în acest sens pentru copii necesită mai multe date în vederea confirmării definitive.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh), valorile medii ale ASC și $t_{1/2}$ pentru sirolimus au crescut cu 61% și respectiv 43%, iar clearance-ul a scăzut cu 33% comparativ cu subiecții normali sănătoși. La pacienții cu afectare hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh), valorile medii ale ASC și $t_{1/2}$ pentru sirolimus au crescut respectiv cu 210% și 170%, iar clearance-ul a scăzut cu 67% comparativ cu subiecții normali sănătoși. Valorile mai mari ale timpilor de înjumătățire, observate la pacienții cu insuficiență hepatică, întârzie atingerea concentrațiilor stabile.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Farmacocinetica sirolimusului a fost similară la populații diferite, cu funcție renală normală până la absentă (pacienți dializați).

Limfangioleiomiomatoză (LAM)

Într-un studiu clinic cu pacienți cu LAM, media concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral după 3 săptămâni de administrare de sirolimus drajeuri în doză de 2 mg/zi a fost de 6,8 ng/ml (intervalul intercuartilei 4,6 până la 9,0 ng/ml; n=37). Cu concentrația de control (concentrații țintă 5 până la 15 ng/ml), media concentrațiilor de sirolimus la finalul celor 12 luni de tratament a fost de 6,8 ng/ml (intervalul intercuartilei 5,9 până la 8,9 ng/ml; n=37).

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la nivele de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele: vacuolizare a celulelor insulelor pancreatice, degenerare tubulară testiculară, ulceratii gastro-intestinale, fracturi și calusuri osoase, hematopoieză hepatică și fosfolipidoză pulmonară.

Sirolimusul nu s-a dovedit mutagenic *in vitro*, în testul mutației bacteriene inverse, în testul aberației cromozomiale pe celulele ovariene de hamster chinezesc, în testul mutației progresive pe celule de limfom de șoarece sau *in vivo* în testul micronucleilor de șoarece.

Studiile de carcinogenitate efectuate la șoarece și șobolan au indicat o incidență crescută a limfoamelor (masculi și femele de șoarece), adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare (masculi de șoarece) și leucemiei granulocitare (femele de șoarece). Este cunoscut faptul că în urma utilizării cronice a agenților imunosupresori pot apărea manifestări maligne (limfom), ele fiind semnalate la pacienți, în cazuri rare. La șoarece, leziunile ulcerative cronice ale pielii au avut o incidență crescută. Este posibil ca modificările să fie legate de acțiunea imunosupresoare cronică. La șobolan, adenoamele de celule interstițiale testiculare au fost, probabil, expresia unui răspuns cu specificitate de specie la nivelurile hormonului luteinizant și sunt, de obicei, considerate ca având relevanță clinică limitată.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost observată o scădere a fertilității la șobolanii masculi. În cadrul unui studiu efectuat timp de 13 săptămâni la șobolani, au fost raportate reduceri parțial reversibile ale numărului de spermatozoizi. La șobolani, precum și în cadrul unui studiu efectuat la maimuțe, s-au observat reduceri ale greutateii testiculare și/sau leziuni histologice (de exemplu, atrofi tubulară și celule tubulare gigant). La șobolani, sirolimus a produs embrio/fetotoxicitate, exprimată prin intermediul mortalității și a reducerii greutateii fetale (cu întârzieri asociate de osificare scheletală) (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 80 (E433)

Phosal 50 PG (fosfatidilcolină, propilenglicol [E1520], mono- și digliceride, etanol, acizi grași din soia și palmitat de ascorbil).

6.2 Incompatibilități

Rapamune nu trebuie diluat în suc de grapefruit sau orice alt lichid în afară de apă sau suc de portocale (vezi pct. 6.6).

Rapamune soluție orală, conține polisorbat-80, care este cunoscut pentru capacitatea sa de a crește rata de extragere a di-(2-etilhexil)ftalat (DEHP) din clorura de polivinil (PVC). Este important să se respecte instrucțiunile de a bea imediat Rapamune soluție orală, atunci când este utilizat un recipient din material plastic pentru diluare și/sau administrare (vezi pct. 6.6).

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

30 de zile pentru flaconul deschis.

24 de ore în seringă dozatoare (la temperatura camerei, dar nu mai mult de 25°C).

După diluare (vezi pct. 6.6) preparatul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dacă este necesar, pentru o scurtă perioadă de timp (24 de ore), pacientul poate păstra flacoanele la temperatura camerei, până la 25°C.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține: un flacon (din sticlă de culoare brună) conținând Rapamune soluție 60 ml, un adaptor pentru seringă, 30 de seringi dozatoare (din polipropilenă de culoare brună) și o cutie de transport pentru seringă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea:

Seringa dozatoare trebuie să fie utilizată pentru a extrage din flacon cantitatea prescrisă de Rapamune. Eliberați din seringă cantitatea corectă de Rapamune numai într-un recipient de sticlă sau material plastic, care conține cel puțin 60 ml de apă sau suc de portocale. Nici un alt lichid, inclusiv sucul de grapefruit, nu trebuie utilizat pentru diluare. Amestecați energic și beți imediat. Reumpleți recipientul

cu un nou volum (minimum 120 ml) de apă sau suc de portocale, amestecați energic și beți imediat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/171/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 martie 2001
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 martie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapamune 0,5 mg drajeuri

Rapamune 1 mg drajeuri

Rapamune 2 mg drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rapamune 0,5 mg drajeuri

Fiecare drajeu conține sirolimus 0,5 mg.

Rapamune 1 mg drajeuri

Fiecare drajeu conține sirolimus 1 mg.

Rapamune 2 mg drajeuri

Fiecare drajeu conține sirolimus 2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Rapamune 0,5 mg drajeuri

Fiecare drajeu conține lactoză monohidrat 86,4 mg și zahăr 215,7 mg.

Rapamune 1 mg drajeuri

Fiecare drajeu conține lactoză monohidrat 86,4 mg și zahăr 215,8 mg.

Rapamune 2 mg drajeuri

Fiecare drajeu conține lactoză monohidrat 86,4 mg și zahăr 214,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu (comprimat).

Rapamune 0,5 mg drajeuri

Drajeuri de culoare maronie, de formă triunghiulară, marcate cu textul „RAPAMUNE 0.5 mg” pe una dintre fețe.

Rapamune 1 mg drajeuri

Drajeuri de culoare albă, de formă triunghiulară, marcate cu textul „RAPAMUNE 1 mg” pe una dintre fețe.

Rapamune 2 mg drajeuri

Drajeuri de culoare galben-bej, de formă triunghiulară, marcate cu textul „RAPAMUNE 2 mg” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rapamune este indicat la pacienții adulți cu transplant renal și risc imunologic mic până la moderat, pentru profilaxia rejetului de organ. Se recomandă ca Rapamune să fie utilizat, inițial, în asociere cu ciclosporină microemulsie și cu corticosteroizi, timp de 2 până la 3 luni. Administrarea Rapamune

poate fi continuată ca tratament de întreținere, în asociere cu corticosteroizii, numai în cazul în care ciclosporina microemulsie poate fi întreruptă treptat (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Rapamune este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în declin (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia rejetului de organ

Tratamentul trebuie inițiat și continuat sub supravegherea unui medic specialist calificat adecvat în domeniul transplanturilor.

Tratament inițial (2 până la 3 luni post-transplant)

Regimul obișnuit de dozare pentru Rapamune constă în administrarea unei doze unice de încărcare de 6 mg, oral, administrată cât mai curând posibil după transplant, urmată de 2 mg o dată pe zi, până când devin disponibile rezultatele monitorizării terapiei medicamentoase (vezi *Monitorizarea terapiei medicamentoase și ajustarea dozei*). În continuare, doza de Rapamune trebuie individualizată pentru a obține concentrații minime în sângele integral de 4 până la 12 ng/ml (dozare cromatografică). Tratamentul cu Rapamune trebuie optimizat, prin diminuarea progresivă a dozei de steroizi și ciclosporină microemulsie. În primele 2-3 luni după transplant, concentrația minimă a ciclosporinei trebuie să se mențină în intervalul sugerat de 150-400 ng/ml (dozare cu ajutorul anticorpilor monoclonali sau o tehnică echivalentă) (vezi pct. 4.5).

Pentru a reduce gradul de variabilitate la minim, Rapamune trebuie să fie luat la același interval de timp în raport cu administrarea ciclosporinei, la 4 ore după doza de ciclosporină, iar administrarea trebuie să fie însoțită sau nu de alimente, în mod consecvent (vezi pct. 5.2).

Tratament de întreținere

Administrarea ciclosporinei trebuie întreruptă progresiv pe parcursul a 4 până la 8 săptămâni, iar doza de Rapamune va trebui ajustată astfel încât să se obțină concentrații minime în sângele integral de 12 până la 20 ng/ml (dozare cromatografică; vezi *Monitorizarea terapiei medicamentoase și ajustarea dozei*). Rapamune trebuie administrat în asociere cu corticosteroizi. La pacienții la care retragerea din schema terapeutică a ciclosporinei fie eșuează, fie nu poate fi pusă în practică, asocierea ciclosporinei cu Rapamune nu trebuie menținută mai mult de 3 luni după transplant. La acești pacienți, acolo unde situația clinică o permite, se va întrerupe administrarea Rapamune și se va institui un tratament imunosupresor alternativ.

Monitorizarea terapiei medicamentoase și ajustarea dozei

Concentrațiile de sirolimus în sângele integral trebuie atent monitorizate la următoarele grupuri de populație:

- (1) la pacienții cu insuficiență hepatică
- (2) la pacienții la care se administrează concomitent inductori sau inhibitori de CYP3A4, precum și după întreruperea administrării acestora (vezi pct. 4.5) și/sau
- (3) la pacienții la care se reduce semnificativ doza sau se întrerupe administrarea ciclosporinei, întrucât aceste populații sunt cele mai susceptibile de a prezenta necesități de dozare speciale.

Adaptarea tratamentului cu sirolimus nu poate fi făcută doar pe baza monitorizării terapiei medicamentoase. Trebuie să se acorde o atenție deosebită semnelor/simptomelor clinice, biopsiilor tisulare, precum și parametrilor de laborator.

Majoritatea pacienților care au primit 2 mg de Rapamune la 4 ore după administrarea ciclosporinei au prezentat concentrații minime de sirolimus în sângele integral încadrate în intervalul-țintă, de 4 până la 12 ng/ml (exprimate ca valori de dozare cromatografică). Un tratament optim presupune monitorizarea concentrațiilor terapeutice de medicament la toți pacienții.

În mod optim, ajustarea dozei de Rapamune trebuie să se bazeze pe determinarea a mai mult decât o singură valoare a concentrației minime, efectuată la mai mult de 5 zile de la ultima modificare a dozei.

Pacienții pot fi trecuți de pe forma farmaceutică de soluție orală de Rapamune pe cea de drajeuri, cu păstrarea dozei ca număr de mg. Se recomandă efectuarea unei determinări a concentrației minime la 1 sau 2 săptămâni după schimbarea formei farmaceutice sau după schimbarea dozei la administrarea de drajeuri, pentru a confirma faptul că concentrația minimă se încadrează în intervalul-țintă recomandat.

După întreruperea tratamentului cu ciclosporină, se recomandă un interval-țintă pentru concentrația minimă de 12 până la 20 ng/ml (dozare cromatografică). Ciclosporina inhibă metabolizarea sirolimusului, și, prin urmare, concentrațiile de sirolimus scad după întreruperea administrării ciclosporinei, cu excepția situației în care se crește doza de sirolimus. În medie, doza de sirolimus va trebui să fie crescută de 4 ori pentru a contrabalansa absența interacțiunii farmacocinetice (creștere de 2 ori) și necesitatea crescută de efect imunosupresor, în absența ciclosporinei (creștere de 2 ori). Proporția cu care este crescută doza de sirolimus trebuie să corespundă cu proporția de eliminare a ciclosporinei.

În cazul în care sunt necesare una sau mai multe ajustări ale dozei în cursul tratamentului de întreținere (după întreruperea ciclosporinei), la majoritatea pacienților aceste ajustări pot fi stabilite pe baza unei relații de proporționalitate simplă: noua doză de Rapamune=doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă). Dacă este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unei doze de încărcare în plus față de noua doză de întreținere, atunci când apare necesitatea unei creșteri considerabile a concentrațiilor minime de sirolimus: Doza de încărcare pentru Rapamune=3 x (noua doză de întreținere – doza de întreținere curentă). Doza maximă de Rapamune administrată în orice zi nu trebuie să depășească 40 mg. În cazul în care o doză zilnică estimată depășește 40 mg datorită adăugării unei doze de încărcare, doza de încărcare trebuie administrată pe parcursul a 2 zile. Concentrațiile minime de sirolimus trebuie monitorizate timp de cel puțin 3 până la 4 zile după administrarea unei(unor) doze de încărcare.

Intervalele pentru valoarea recomandată a concentrației minime pe 24 de ore pentru sirolimus se bazează pe metode cromatografice. Au fost utilizate câteva metode de dozare pentru a măsura concentrațiile de sirolimus în sângele integral. În prezent, în practica clinică, concentrația de sirolimus în sângele integral este măsurată atât prin metode cromatografice, cât și de dozare imunoenzimatică. Valorile concentrației obținute prin aceste metode diferite nu sunt intersanjabile. Toate concentrațiile de sirolimus indicate în prezentul Rezumat al Caracteristicilor Produsului fie au fost măsurate cu ajutorul metodelor cromatografice, fie au fost convertite la echivalenți ai metodei cromatografice. Ajustările în sensul aducerii în intervalul-țintă trebuie să fie făcute ținându-se seama de metoda de dozare utilizată pentru determinarea concentrațiilor minime ale sirolimus. Deoarece rezultatele depind de teste și valorile de laborator și se pot modifica în timp, ajustările în sensul aducerii în intervalul terapeutic țintă trebuie să fie făcute atunci când se cunoaște în detaliu testul care se utilizează în mod specific la centru. Medicii trebuie, așadar, să fie informați permanent de către reprezentanții responsabili cu laboratorul lor local cu privire la performanța metodei folosite pe plan local pentru determinarea concentrației de sirolimus.

Pacienți cu limfangioleiomiomatoză sporadică (LAM-S)

Tratamentul trebuie inițiat și continuat sub supravegherea unui medic specialist calificat adecvat.

Pentru pacienții cu LAM-S, doza inițială de Rapamune trebuie să fie de 2 mg/zi. Concentrațiile minime de sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menține concentrațiile între 5 până la 15 ng/ml.

La majoritatea pacienților ajustările dozei pot fi stabilite pe baza unei relații de proporționalitate simplă: noua doză de Rapamune=doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă). Ajustările frecvente ale dozei de Rapamune pe baza concentrațiilor de sirolimus care nu sunt în starea de echilibru pot duce la supradozare sau subdozare deoarece sirolimus are un timp de înjumătățire

plasmatică prin eliminare lung. Odată ce doza de întreținere de Rapamune este ajustată, pacienții trebuie să continue cu noua doză de întreținere timp de cel puțin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentrației. Odată ce este obținută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puțin o dată la 3 luni.

În prezent nu sunt disponibile date din studii controlate pentru tratamentul LAM-S cu durată mai mare de un an, prin urmare beneficiul tratamentului trebuie reevaluat atunci când este utilizat ca tratament de lungă durată.

Grupe speciale de pacienți

Populația de rasă neagră

Un număr restrâns de informații indică faptul că primitorii de transplant renal de rasă neagră (în principal afro-americanii) necesită doze și concentrații minime de sirolimus mai mari, pentru a se obține aceeași eficacitate ca în cazul pacienților care nu sunt de culoare. Datele privind eficacitatea și siguranța sunt prea limitate pentru a se putea face recomandări specifice în privința utilizării sirolimusului la pacienții de rasă neagră.

Vârșnici

Studiile clinice cu Rapamune, soluție orală, nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârste mai mari de 65 de ani pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament în mod diferit față de pacienții mai tineri (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreținere de Rapamune.

Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi *Monitorizarea terapiei medicamentoase și ajustarea dozei*). Nu este necesară modificarea dozei de încărcare cu Rapamune.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentrației stabile datorată unui timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentrații stabile la 3 determinări consecutive ale concentrațiilor minime de sirolimus.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rapamune la copii și la adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite.

Datele disponibile în prezent sunt prezentate la punctele 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate emite nicio recomandare privind doza.

Mod de administrare

Rapamune este destinat numai pentru administrare orală.

Biodisponibilitatea drajeurilor zdrobite, mestecate sau divizate nu a fost determinată; în consecință zdrobirea, mestecarea sau divizarea nu sunt recomandate.

Pentru a reduce la minim gradul de variabilitate, Rapamune trebuie administrat întotdeauna în același mod, fie cu alimente, fie fără.

Sucul de grapefruit trebuie să fie evitat (vezi pct. 4.5).

Nu trebuie utilizate mai multe drajeuri de 0,5 mg pentru înlocuirea drajeului de 1 mg sau pentru alte concentrații (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Rapamune nu a fost studiat în mod adecvat la pacienți cu transplant renal cu risc imunologic ridicat, prin urmare nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu transplant renal cu funcționalitate întârziată a grefei, sirolimus poate întârzia procesul de recuperare a funcției renale.

Reacții de hipersensibilitate

Administrarea de sirolimus a fost asociată cu apariția de reacții de hipersensibilitate, incluzând reacții anafilactice/anafilactoide, angioedem, dermatită exfoliativă și vasculită de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8).

Tratamentul concomitent

Agenți imunosupresori (numai pentru pacienții cu transplant renal)

În cadrul studiilor clinice, sirolimus a fost administrat concomitent cu următoarele medicamente: tacrolimus, ciclosporină, azatioprină, micofenolat mofetil, corticosteroizi și anticorpi citotoxici. Sirolimusul în asociere cu alte imunosupresoare, nu a fost investigat pe scară largă.

Funcția renală trebuie monitorizată pe durata administrării concomitente a Rapamune și ciclosporinei. La pacienții cu niveluri serice crescute ale creatininei trebuie luată în considerare ajustarea corespunzătoare a schemei terapeutice imunosupresoare. Administrarea concomitentă a altor medicamente cunoscute ca având un efect dăunător asupra funcției renale trebuie făcută cu precauție.

Pacienții tratați cu ciclosporină și Rapamune timp de peste 3 luni au prezentat niveluri ale creatininei serice mai înalte și rate calculate ale filtrării glomerulare mai scăzute comparativ cu cele obținute la pacienții grupului de control tratați cu ciclosporină și placebo sau azatioprină. Pacienții la care tratamentul cu ciclosporină a fost retras cu succes au prezentat niveluri ale creatininei serice mai scăzute și rate calculate ale filtrării glomerulare mai înalte, precum și o incidență mai scăzută a afecțiunilor maligne, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat în continuare ciclosporină. Nu se poate recomanda continuarea administrării concomitente a ciclosporinei și Rapamune ca terapie de întreținere.

Pe baza informațiilor obținute din studii clinice ulterioare, nu se recomandă utilizarea Rapamune, micofenolat mofetilului și corticosteroizilor în combinație cu inductorii de anticorpi pentru receptorul IL-2 (IL2R Ab), în cazul transplanturilor renale *de novo* (vezi pct. 5.1).

Se recomandă monitorizarea periodică cantitativă a excreției urinare de proteine. Într-un studiu care a evaluat trecerea de la inhibitori de calcineurină la Rapamune în cadrul tratamentului de întreținere la pacienți cu transplant renal, a fost observată în mod frecvent creșterea excreției urinare de proteine la 6 până la 24 de luni după trecerea la Rapamune (vezi pct. 5.1). De asemenea, la 2% dintre pacienții incluși în studiu a fost semnalată instalarea unui nou episod de nefroză (sindrom nefrotic) (vezi pct. 4.8). Pe baza informațiilor dintr-un studiu randomizat deschis, trecerea de la inhibitorul de calcineurină tacrolimus la Rapamune în cadrul tratamentului de întreținere la pacienții cu transplant renal a fost asociată cu un profil de siguranță nefavorabil, fără beneficiu din punct de vedere al eficacității și, de aceea, nu poate fi recomandată (vezi pct. 5.1).

Utilizarea concomitentă a Rapamune cu un inhibitor de calcineurină poate crește riscul de sindrom hemolitic-uremic/purpură trombotică trombocitopenică/microangiopatie trombotică (SHU/PTT/MAT), induse de inhibitorul de calcineurină.

Inhibitori de HMG-CoA reductază

În cadrul studiilor clinice, administrarea concomitentă a Rapamune și a inhibitorilor de HMG-CoA reductază și/sau a fibraților a fost bine tolerată. În decursul tratamentului cu Rapamune, cu sau fără CsA, pacienții trebuie monitorizați pentru a se detecta creșterea concentrațiilor de lipide, iar pacienții la care se administrează un inhibitor de HMG-CoA reductază și/sau un fibrat trebuie monitorizați pentru a se detecta posibila apariție a rabdomiolizei și a altor reacții adverse, așa cum sunt acestea descrise în respectivul Rezumat al Caracteristicilor Produsului pentru aceste medicamente.

Izoenzime ale citocromului P450

Nu se recomandă administrarea concomitentă a sirolimusului cu inhibitori puternici de CYP3A4 (precum ketoconazolul, voriconazolul, itraconazolul, telitromicina sau claritromicina) sau cu inductori de CYP3A4 (precum rifampicina, rifabutina) (vezi pct. 4.5).

Angioedem

Administrarea concomitentă a Rapamune cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) a condus la apariția unor reacții de tipul edemului angioneurotic. Concentrațiile crescute de sirolimus, de exemplu în urma interacțiunii cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (cu/fără inhibitori ai ECA administrați concomitent) pot potența, de asemenea, angioedemul (vezi pct. 4.5). În unele cazuri, angioedemul s-a retras în urma întreruperii sau reducerii dozei de Rapamune.

S-a constatat o rată crescută de rejeț acut confirmat prin biopsie (RACB) la pacienții cu transplant renal la utilizarea concomitentă a sirolimus cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 5.1). Pacienții tratați cu sirolimus trebuie monitorizați atent dacă li se administrează concomitent inhibitori ai ECA.

Vaccinare

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare. În cursul tratamentului cu imunosupresoare, inclusiv Rapamune, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă. Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată pe durata tratamentului cu Rapamune.

Afecțiuni maligne

Imunosupresia poate conduce la o creștere a susceptibilității la infecții și la posibila apariție a limfoamelor și altor manifestări maligne, în special la nivelul pielii (vezi pct. 4.8). Ca de obicei în cazul pacienților cu risc crescut de cancer de piele, expunerea la lumina solară și la lumina ultravioletă (UV) trebuie limitată prin purtarea de îmbrăcăminte de protecție și prin utilizarea de fotoprotectoare cu factor de protecție ridicat.

Infecții

O supresie excesivă a sistemului imunitar poate, de asemenea, spori susceptibilitatea la infecții incluzând infecțiile oportuniste (bacteriene, micotice, virale și protozoice), infecțiile letale și sepsisul.

Printre aceste afecțiuni, la pacienții cu transplant renal, se numără nefropatia asociată cu virusul BK și leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) asociată cu virusul JC. Aceste infecții sunt asociate frecvent cu o solicitare imunosupresivă totală crescută și pot duce la tulburări grave sau letale, pe care medicul trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial al pacienților imunodeprimați care prezintă deteriorarea funcției renale sau simptome neurologice.

S-au raportat cazuri de pneumonie cu *Pneumocystis carinii* la pacienți cu transplant renal care nu au primit tratament profilactic antimicrobian. De aceea, tratamentul profilactic antimicrobian pentru pneumonia cu *Pneumocystis carinii* trebuie administrat în primele 12 luni după transplant.

Profilaxia pentru citomegalovirus (CMV) este recomandată timp de 3 luni după transplantul renal, în special la pacienții care prezintă un risc crescut de îmbolnăvire cu CMV.

Insuficiență hepatică

Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienții cu funcție hepatică afectată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la jumătate a dozei de întreținere din cauza clearance-ului scăzut (vezi pct. 4.2 și 5.2). Deoarece acești pacienți prezintă un timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea terapiei medicamentoase după o doză de încărcare sau o modificare de doză trebuie să fie efectuată pe o perioadă mai lungă de timp, până când sunt atinse concentrații stabile (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți cu transplant pulmonar sau hepatic

Siguranța și eficacitatea Rapamune ca tratament imunosupresor nu au fost stabilite la pacienții cu transplant hepatic sau pulmonar și, prin urmare, utilizarea la acești pacienți nu este recomandată.

În două studii clinice la pacienți cu transplant hepatic *de-novo*, utilizarea sirolimusului cu ciclosporină sau tacrolimus a fost asociată cu o creștere a cazurilor de tromboză a arterei hepatice, de cele mai multe ori conducând la pierderea grefei sau la deces.

Un studiu clinic efectuat la pacienți cu transplant hepatic, randomizați pe două grupuri de tratament, unul de conversie de la un regim de tratament bazat pe un inhibitor al calcineurinei (ICN) la un regim de tratament bazat pe sirolimus, iar celălalt de continuare a regimului de tratament bazat pe ICN la 6-144 de luni după transplantul hepatic nu a demonstrat superioritatea din punct de vedere al valorii RFG, ajustată în raport cu valoarea inițială, la 12 luni (-4,45 ml/min și, respectiv, -3,07 ml/min). De asemenea, studiul nu a reușit să demonstreze non-inferioritatea, în grupul de conversie a tratamentului spre sirolimus, comparativ cu grupul de continuare a tratamentului cu ICN, din punctul de vedere al ratei de pierdere a grefei ca parametru combinat, lipsei datelor privind supraviețuirea sau decesul. Rata deceselor în grupul de conversie a tratamentului spre sirolimus a fost mai mare decât în grupul de continuare a tratamentului cu ICN, deși diferența nu a fost semnificativă. Ratele la 12 luni pentru întreruperea prematură a participării la studiu, reacțiile adverse ca parametru global (și, în mod specific, pentru infecții) și respingerea acută a grefei hepatice, dovedită prin biopsie, au fost toate semnificativ mai mari în grupul de conversie a tratamentului spre sirolimus decât în grupul de continuare a tratamentului cu ICN.

La pacienți cu transplant pulmonar *de-novo* și la care s-a utilizat sirolimus în cadrul terapiei imunosupresoare s-au semnalat cazuri de dehiscentă bronșică anastomotică, cele mai multe letale.

Efecte sistemice

La pacienții cărora li s-a administrat Rapamune au fost raportate cazuri de afectare sau întârziere a procesului de vindecare a rănilor, incluzând limfocel la pacienții cu transplant renal și dehiscenta rănilor. Datele prezentate în literatura de specialitate sugerează că la pacienții cu un indice de masă corporală (IMC) de peste 30 kg/m² riscul vindecării anormale a rănilor poate fi mai mare.

De asemenea, la pacienții cărora li s-a administrat Rapamune, au fost raportate acumulări lichidiene, inclusiv edem periferic, limfedem, exsudat pleural și exsudat pericardic (inclusiv exsudate semnificative din punct de vedere hemodinamic, la copii și la adulți).

Utilizarea Rapamune a fost asociată cu o creștere a colesterolului și trigliceridelor serice care poate necesita tratament. Pacienții cărora li se administrează Rapamune trebuie monitorizați în ceea ce privește hiperlipidemia utilizând teste de laborator, iar în cazul în care aceasta este detectată va trebui să se intervină prin instituirea de dietă, exerciții fizice și tratament cu medicamente care scad nivelurile de lipide din sânge. La pacienții la care hiperlipidemia este deja instalată, trebuie să se facă o evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de se a iniția o schemă de tratament imunosupresor care să includă

Rapamune. În mod similar, raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu Rapamune trebuie re-evaluat la pacienții care prezintă o hiperlipidemie severă, refractară la tratament.

Zahăr și lactoză

Zahăr

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție a glucozei/galactozei sau deficit de sucrază/izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Lactoză

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei/galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Sirolimusul este metabolizat intens de către izoenzima CYP3A4 în peretele intestinal și în ficat. Sirolimusul reprezintă, de asemenea, un substrat pentru pompa de eflux polimedamentos, glicoproteina P (P-gp) localizată în intestinul subțire. De aceea, absorbția și eliminarea ulterioară a sirolimusului ar putea fi influențată de substanțe care afectează aceste proteine. Inhibitorii de CYP3A4 (precum ketoconazolul, voriconazolul, itraconazolul, telitromicina sau claritromicina) scad metabolizarea sirolimusului și cresc nivelurile acestuia. Inductorii de CYP3A4 (precum rifampicina sau rifabutina) cresc metabolizarea sirolimusului și reduc nivelurile acestuia. Administrarea concomitentă a sirolimusului cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Rifampicina (inductor de CYP3A4)

Administrarea unor doze multiple de rifampicină a dus la scăderea concentrațiilor sirolimusului în sângele integral, după o doză unică de 10 mg de Rapamune soluție orală. Rifampicina a crescut clearance-ul sirolimusului de aproximativ 5,5 ori și a scăzut ASC și C_{max} cu aproximativ 82% și respectiv 71%. Administrarea concomitentă a sirolimusului cu rifampicina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Ketoconazolul (inhibitor al CYP3A4)

Administrarea unor doze multiple de ketoconazol a afectat în mod semnificativ viteza și gradul de absorbție precum și expunerea la sirolimus pentru Rapamune soluție orală, după cum o demonstrează creșterile C_{max} , t_{max} și ASC pentru sirolimus, respectiv de 4,4 ori, de 1,4 ori și de 10,9 ori. Administrarea concomitentă a sirolimusului cu ketoconazol nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Voriconazolul (inhibitor al CYP3A4)

S-a raportat că administrarea concomitentă a sirolimusului (2 mg, doză unică) cu voriconazol, administrare orală în doză multiplă (400 mg la intervale de 12 ore timp de 1 zi, apoi 100 mg la intervale de 12 ore timp de 8 zile), la subiecți sănătoși, crește C_{max} și ASC pentru sirolimus în medie de 7 ori și, respectiv, de 11 ori. Administrarea concomitentă a sirolimusului cu voriconazolul nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Diltiazemul (inhibitor al CYP3A4)

Administrarea orală simultană a 10 mg de Rapamune, soluție orală, și a 120 mg de diltiazem a afectat în mod semnificativ biodisponibilitatea sirolimusului. C_{max} , t_{max} , și ASC pentru sirolimus au fost crescute de 1,4 ori, 1,3 ori, și respectiv, 1,6 ori. Sirolimus nu a afectat farmacocinetica nici pentru diltiazem și nici pentru metaboliții săi, desacetildiltiazem și desmetildiltiazem. În cazul administrării de diltiazem, nivelurile sanguine ale sirolimusului trebuie monitorizate și este posibil să apară necesitatea unei ajustări a dozei.

Verapamilul (inhibitor al CYP3A4)

Administrarea în doză multiplă a verapamilului și a sirolimusului, soluție orală, a afectat în mod semnificativ viteza și gradul de absorbție pentru ambele medicamente. C_{max} , t_{max} , și ASC pentru sirolimus în sângele integral au crescut de 2,3 ori, 1,1 ori, și, respectiv, 2,2 ori. Atât C_{max} cât și ASC în plasmă pentru S-(-) verapamil au crescut de 1,5 ori, iar t_{max} a fost scăzut cu 24%. Concentrațiile de sirolimus trebuie monitorizate și trebuie să fie luată în considerare o reducere corespunzătoare a dozelor pentru ambele medicamente.

Eritromicina (inhibitor al CYP3A4)

Administrarea în doză multiplă a eritromicinei și a sirolimusului, soluție orală, a crescut în mod semnificativ viteza și gradul de absorbție pentru ambele medicamente. C_{max} , t_{max} , și ASC pentru sirolimus în sângele integral au crescut, de 4,4 ori, 1,4 ori, și respectiv, 4,2 ori. C_{max} , t_{max} și ASC în plasmă pentru eritromicina bază au crescut de 1,6 ori, 1,3 ori, și, respectiv, 1,7 ori. Nivelurile sirolimusului trebuie monitorizate, și trebuie să fie luată în considerare o reducere corespunzătoare a dozelor pentru ambele medicamente.

Ciclosporina (substrat al CYP3A4)

Viteza și gradul de absorbție a sirolimusului au fost semnificativ crescute de ciclosporina A (CsA). Administrarea sirolimusului concomitent (5 mg), apoi la 2 ore (5 mg) și la 4 ore (10 mg) după administrarea CsA (300 mg) a condus la o creștere a ASC pentru sirolimus cu aproximativ 183%, 141% și, respectiv, 80%. Efectul CsA a fost, de asemenea, reflectat de creșteri ale C_{max} și t_{max} pentru sirolimus. Atunci când a fost administrat la 2 ore înaintea administrării CsA, C_{max} și ASC pentru sirolimus nu au fost afectate. O doză unică de sirolimus nu a afectat farmacocinetica ciclosporinei (microemulsie) la voluntari sănătoși, administrarea făcându-se simultan sau la un interval de 4 ore. Se recomandă ca Rapamune să fie administrat la 4 ore după ciclosporină (microemulsie).

Contraceptivele orale

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între Rapamune, soluție orală, și 0,3 mg norgestrel/0,03 mg etinil estradiol. Deși rezultatele unui studiu cu doză unică pentru evaluarea interacțiunii cu un contraceptiv oral sugerează lipsa interacțiunilor farmacocinetice, aceste rezultate nu pot exclude posibilitatea apariției unor modificări de farmacocinetică ce ar putea afecta eficacitatea contraceptivului oral în cursul tratamentului pe termen lung cu Rapamune.

Alte interacțiuni posibile

Inhibitorii de CYP3A4 pot scădea metabolizarea sirolimusului, crescând nivelurile sanguine ale acestuia. Asemenea inhibitori includ anumite antifungice (de exemplu clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol), anumite antibiotice (de exemplu troleandomicină, telitromicină, claritromicină), anumiți inhibitori de protează (de exemplu ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir), nicardipină, bromcriptină, cimetidină, danazol și letermovir.

Inductorii de CYP3A4 pot crește metabolizarea sirolimusului, scăzând nivelurile sanguine ale acestuia (de exemplu, sunătoarea (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină).

Cu toate că sirolimusul inhibă citocromul P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4/5 din microzomii hepatici umani *in vitro*, nu este de așteptat o inhibare a activității acestor izoenzime *in vivo*, întrucât concentrațiile de sirolimus necesare pentru a produce inhibarea sunt mult mai mari decât cele observate la pacienții care primesc doze terapeutice de Rapamune. Inhibitorii glicoproteinei P pot scădea efluxul de sirolimus din celulele intestinale, crescând nivelurile de sirolimus.

Sucul de grapefruit afectează căile metabolice mediate de CYP3A4, și trebuie prin urmare evitat.

Se pot observa interacțiuni farmacocinetice cu stimulante ale motilității gastro-intestinale cum sunt cisaprida și metoclopramida.

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică clinic semnificativă între sirolimus și următoarele substanțe: aciclovir, atorvastatină, digoxină, glibenclamidă, metilprednisolon, nifedipină, prednisolon și trimetoprim/sulfametoxazol.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepție în cursul tratamentului cu Rapamune, precum și timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Rapamune (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea sirolimusului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Rapamune nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepție în cursul tratamentului cu Rapamune, precum și timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Rapamune.

Alăptarea

În urma administrării de sirolimus marcat radioactiv, s-a constatat excreția de radioactivitate în laptele șobolanilor aflați în perioada de lactație. Nu se cunoaște dacă sirolimusul este excretat în laptele uman. Datorită posibilității apariției de reacții adverse la sugari alăptați la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Rapamune.

Fertilitatea

La unii pacienți cărora li s-a administrat Rapamune s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării Rapamune (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rapamune nu are nicio influență cunoscută asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacții adverse observate la profilaxia rejetului de organ în transplantul renal

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (apărute la >10% dintre pacienți) sunt trombocitopenia, anemia, febra, hipertensiunea arterială, hipokaliemia, hipofosfatemia, infecția de tract urinar, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, durerea abdominală, limfocelul, edemul periferic, artralgia, acneea, diareea, durerile, constipația, greața, cefaleea, creșterea creatininemiei și creșterea lactat-dehidrogenazei (LDH) sanguine.

Incidența oricărei(oriceor) reacții adverse poate crește odată cu creșterea concentrației minime de sirolimus.

Următoarea listă de reacții adverse se bazează pe experiența din cadrul studiilor clinice și experiența ulterioară punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Cea mai mare parte a pacienților au urmat regimuri de tratament imunosupresiv, care au inclus Rapamune în combinație cu alți agenți imunosupresivi.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Pneumonie Infecții fungice Infecții virale Infecții bacteriene Infecții cu herpes simplex Infecții de tract urinar	Sepsis Pielonefrită Infecții cu citomegalovirus Herpes zoster provocat de virusul varicelo-zosterian	Colită determinată de <i>Clostridium difficile</i> Infecții cu micobacterii (inclusiv tuberculoză) Infecții cu virusul Epstein-Barr		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Cancer cutanat non-melanom*	Limfom* / melanom malign*; tulburare limfoproliferativă post-transplant		Carcinom cutanat neuroendocrin*
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie Anemie Leucopenie	Sindrom hemolitic-uremic Neutropenie	Pancitopenie Purpură trombotică trombocitopenică		
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate (inclusiv angioedem, reacții anafilactice și reacții anafilactoide)			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie Hipofosfatemie Hiperlipidemie (inclusiv hipercolesterolemie) Hiperglicemie Hipertrigliceridemie Diabet zaharat				
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee				Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă
Tulburări cardiace	Tahicardie	Exsudat pericardic			
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială Limfocel	Tromboză venoasă (inclusiv tromboză venoasă profundă)	Limfedem		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Embolism pulmonar Pneumonită* Exsudat pleural Epistaxis	Hemoragie pulmonară	Proteinoză alveolară	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală Constipație Diaree Greață	Pancreatită Stomatită Ascită			
Tulburări hepatobiliare	Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (inclusiv creșterea alanin-aminotransferazei și creșterea aspartat-aminotransferazei)		Insuficiență hepatică*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecție cutanată tranzitorie Acnee		Dermatită exfoliativă	Vasculită de hipersensibilitate	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Osteonecroză			
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie		Sindrom nefrotic (vezi pct. 4.4) Glomerulo-scleroză focală și segmentală*		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Tulburări menstruale (inclusiv amenoree și menoragie)	Chisturi ovariene			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem Edem periferic Febră Dureri Proces anormal de vindecare*				
Investigații diagnostice	Creșterea lactat-dehidrogenazei sanguine Creșterea creatininemiei				

*Vezi punctul de mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunosupresia crește susceptibilitatea de a dezvolta limfoame și alte manifestări maligne, în special la nivelul pielii (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv Rapamune, s-au raportat cazuri de nefropatie asociată cu virusul BK și cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată cu virusul JC.

S-au raportat cazuri de hepatotoxicitate; riscul poate crește pe măsură ce crește concentrația minimă de sirolimus. S-au raportat cazuri rare de necroză hepatică letală în condițiile unor concentrații minime mari de sirolimus.

La pacienți care beneficiau de scheme terapeutice imunosupresoare care cuprindeau Rapamune, au apărut cazuri de boală pulmonară interstițială (incluzând pneumonita și, rareori, pneumonia generatoare de bronșită obliterantă (BOOP) și fibroză pulmonară), unele letale, fără etiologie infecțioasă identificată. În unele cazuri, boala pulmonară interstițială s-a retras în urma întreruperii sau reducerii dozei de Rapamune. Riscul se poate accentua pe măsură ce crește concentrația minimă de sirolimus.

Au fost raportate cazuri de afectare a procesului de vindecare în urma transplantului chirurgical, incluzând dehiscența fascială, hernia postoperatorie și ruptura anastomotică (de exemplu, în cazul rănilor, vaselor sanguine, căilor aeriene, ureterelor, căilor biliare).

La unii pacienți cărora li s-a administrat Rapamune s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării Rapamune (vezi pct. 5.3).

La pacienții cu funcționalitate întârziată a grefei, sirolimus poate întârzia procesul de recuperare a funcției renale.

Utilizarea concomitentă a sirolimusului cu un inhibitor de calcineurină poate crește riscul de SHU/PTT/MAT induse de inhibitorul de calcineurină.

S-au raportat cazuri de glomeruloscleroză focală și segmentală.

La pacienții cărora li s-a administrat Rapamune au existat, de asemenea, raportări privind acumulări de lichid, incluzând edem periferic, edem limfatic, exsudat pleural și exsudate pericardice (incluzând exsudate semnificative din punct de vedere hemodinamic, la copii și adulți).

În cadrul unui studiu având ca obiectiv evaluarea siguranței și eficacității trecerii de la inhibitorii de calcineurină la sirolimus (nivele-țintă de 12 – 20 ng/ml) în tratamentul de întreținere al pacienților cu transplant renal, înrolarea a fost oprită pentru un subgrup de pacienți (n=90) cu valori inițiale ale ratei de filtrare glomerulară mai mici de 40 ml/min (vezi pct. 5.1). Frecvența evenimentelor adverse grave, printre care pneumonie, rețetelul acut, pierderea grefei și deces, a fost mai mare în acest grup tratat cu sirolimus (n=60, intervalul median de timp post-transplant – 36 luni).

Au fost raportate chisturi ovariene și tulburări menstruale (inclusiv amenoree și menoragie). La pacientele cu chisturi ovariene simptomatice trebuie să se efectueze o evaluare suplimentară. Frecvența chisturilor ovariene poate fi mai mare la femeile aflate în perioada de premenopauză comparativ cu femeile aflate în perioada post-menopauză. În unele cazuri, chisturile ovariene și aceste tulburări menstruale s-au rezolvat după întreruperea tratamentului cu Rapamune.

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu s-au efectuat studii clinice controlate cu o posologie comparabilă celei indicate în prezent pentru utilizarea Rapamune la adulți.

Siguranța a fost evaluată într-un studiu clinic controlat în care au fost incluși pacienți cu transplant renal cu vârsta mai mică de 18 ani considerați a prezenta un risc imunologic mare, definit ca antecedente ale unuia sau mai multor episoade acute de rețetel al alogrefei și/sau prezența nefropatiei cronice produsă de alogrefă, la o biopsie renală (vezi pct. 5.1). Utilizarea Rapamune în combinație cu inhibitori de calcineurină și corticosteroizi a fost asociată cu creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, valori anormale ale lipidelor serice (printre care creșterea trigliceridelor serice și colesterolului) și infecții de tract urinar. Schema de tratament studiată (utilizarea continuă a Rapamune în asociere cu un inhibitor de calcineurină) nu este indicată la pacienții adulți, copii sau adolescenți (vezi pct. 4.1).

Într-un alt studiu care a inclus pacienți cu transplant renal cu vârsta de 20 ani și mai mică, conceput pentru evaluarea siguranței retragerii progresive a corticosteroizilor (începând de la 6 luni post-transplant) dintr-o schemă imunosupresivă inițiată în perioada transplantului, conținând tratament imunosupresiv de doză întreagă atât cu Rapamune cât și cu un inhibitor de calcineurină în asociere cu basiliximab, dintre cei 274 de pacienți incluși, la 19 (6,9%) s-a raportat dezvoltarea de boală limfoproliferativă de transplant (BLPT). Dintre cei 89 de pacienți cunoscuți a fi seronegativi pentru virusul Epstein-Barr (VEB) înainte de transplant, la 13 (15,6%) s-a raportat apariția BLPT. Toți pacienții care au dezvoltat BLPT aveau vârsta mai mică de 18 ani.

Experiența existentă este insuficientă pentru a recomanda utilizarea Rapamune la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse observate la pacienții cu LAM-S

Siguranța a fost evaluată într-un studiu controlat care a implicat 89 de pacienți cu LAM, din care 81 pacienți au avut LAM-S iar 42 dintre aceștia au fost tratați cu Rapamune (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse la medicament observate la pacienții cu LAM-S au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului pentru indicația profilaxia rejetului de organ în transplantul renal, la care se adăugă scăderea în greutate, care a fost raportată în studiu ca având o incidență mai mare la Rapamune comparativ cu placebo (frecvență, 9,5% față de frecvență, 2,6%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În prezent, experiența privind supradozajul este minimă. Un pacient a avut un episod de fibrilație atrială după ingerarea a 150 mg de Rapamune. În general, efectele adverse produse de supradozaj sunt concordante cu cele prezentate la pct. 4.8. În toate cazurile de supradozaj trebuie instituite măsuri de susținere generală. Luând în considerare slaba sa solubilitate în apă și gradul ridicat de legare de eritrocite și de proteinele plasmatică, este de așteptat ca Rapamune să nu fie dializabil în vreo măsură semnificativă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA10.

Sirolimus inhibă activarea celulelor T indusă de cei mai muți stimuli, blocând transducția semnalului intracelular, atât cea calciu-dependentă cât și cea calciu-independentă. Studiile demonstrează faptul că efectele sale sunt mediate printr-un mecanism diferit de cel al ciclosporinei, tacrolimusului și altor agenți imunosupresori. Studiile experimentale sugerează faptul că sirolimusul se leagă de proteina citosolică specifică FKPB-12, iar complexul FKPB 12-sirolimus inhibă activarea factorului-țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR), o kinază de importanță critică pentru desfășurarea ciclului celular. Inhibarea mTOR conduce la blocarea anumitor căi specifice de transducție a semnalelor. Rezultatul final este inhibarea activării limfocitare, care generează imunosupresie.

La animale, sirolimus are un efect direct asupra reacțiilor mediate imunitar de supresare a activării celulelor T și B, cum ar fi rejetul alogrefei.

LAM implică infiltrarea țesutului pulmonar cu celule de tip muscular neted care găzduiesc mutații inactivatoare ale genei complexului sclerozei tuberoase (CST) (celule LAM). Pierderea funcției genei CST activează calea de semnalizare mTOR, determinând proliferare celulară și eliberarea factorilor de creștere limfangiogeni. Sirolimus inhibă calea mTOR activat și astfel proliferarea celulelor LAM.

Studii clinice

Profilaxia rejektului de organ

Pacienții cu risc imunologic scăzut până la mediu au făcut obiectul unui studiu de fază 3 cu tratament de întreținere cu Rapamune și excludere a ciclosporinei, care au inclus pacienți cu alogrefă renală de la cadavru sau de la un donator viu. În plus, au fost incluși în studiu pacienți cu re-transplant la care grefele anterioare au supraviețuit timp de cel puțin 6 luni după transplant. Ciclosporina nu a fost retrasă la pacienții care au suferit episoade de rejet acut de gradul 3 pe scala Banff, la cei care erau dependenți de dializă, la cei la care nivelul creatininei serice era mai mare de 400 $\mu\text{mol/l}$ sau la cei cu funcție renală inadecvată pentru a suporta retragerea tratamentului cu ciclosporină. Pacienții cu risc imunologic ridicat de pierdere a grefei nu au fost studiați în număr suficient în cadrul studiilor cu tratament de întreținere cu Rapamune și excludere a ciclosporinei, acest tip de tratament nefiind recomandat la acești pacienți.

La 12, 24 și 36 de luni, parametrii de supraviețuire a grefei și a pacientului au fost similari pentru ambele grupuri. La 48 de luni s-a constatat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic, în ceea ce privește supraviețuirea grefei, în favoarea Rapamune din grupul în care s-a efectuat eliminarea ciclosporinei comparativ cu grupul de tratament combinat Rapamune plus ciclosporină (incluzând și excluzând cazurile pierdute din urmărire). A existat o rată a respingerilor evidențiate la prima biopsie semnificativ mai ridicată în grupul în care s-a efectuat eliminarea ciclosporinei comparativ cu cel în care ciclosporina a fost menținută, în perioada de 12 luni post-randomizare (9,8% vs. 4,2%, respectiv). Prin urmare, diferența între cele două grupuri nu a fost semnificativă.

Valoarea medie calculată a ratei de filtrare glomerulară (RFG) la 12, 24, 36, 48 și 60 de luni a fost semnificativ mai mare la pacienții care au primit Rapamune în urma eliminării ciclosporinei decât la cei din grupul de tratament cu Rapamune plus ciclosporină. Pe baza analizei datelor obținute la 36 de luni sau mai mult, care au arătat o diferență în creștere în ceea ce privește supraviețuirea grefei și funcția renală, precum și valori semnificativ mai scăzute ale tensiunii arteriale în grupul în care a fost eliminată ciclosporina, s-a decis întreruperea participării la studiu a subiecților din grupul tratat cu Rapamune plus ciclosporină. Până la 60 de luni, incidența malignităților cu altă localizare decât cea cutanată a fost semnificativ mai mare în cohorta în care a fost continuată administrarea ciclosporinei, comparativ cu cohorta în care ciclosporina a fost retrasă (8,4% vs. 3,8% respectiv). Pentru carcinoamele cutanate, valoarea mediană a timpului până la prima apariție a fost semnificativ întârziată.

Siguranța și eficacitatea trecerii de pe inhibitorii de calcineurină pe Rapamune în cadrul tratamentului de întreținere la pacienții cu transplant renal (6-120 de luni după transplant) au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, controlat, stratificat la momentul inițial în funcție de valoarea calculată a RFG (20-40 ml/min vs peste 40 ml/min). Medicamentele imunosupresive utilizate concomitent au inclus micofenolat mofetilul, azatioprina și corticosteroizii. Înrolarea în grupul de pacienți cu o valoare calculată la momentul inițial a RFG mai mică de 40 ml/min a fost întreruptă din cauza unui dezechilibru în ceea ce privește evenimentele referitoare la siguranță (vezi pct. 4.8).

În grupul de pacienți cu o valoare calculată la momentul inițial a RFG de peste 40 ml/min nu s-a constatat o îmbunătățire globală a funcției renale. Ratele de respingere acută, pierdere a grefei și deces au fost similare după 1 an și 2 ani. Reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului au apărut mai frecvent în primele 6 luni după trecerea pe Rapamune. În grupul de pacienți cu o valoare calculată la momentul inițial a RFG de peste 40 ml/min, valorile medii și mediane a raportului proteine pe creatinină urinară au fost semnificativ mai mari în grupul în care s-a făcut trecerea pe Rapamune față de cel în care a fost continuat tratamentul cu inhibitori de calcineurină, la 24 de luni (vezi pct. 4.4). De asemenea, a fost semnalată instalarea unui nou episod de nefroză (sindrom nefrotic) (vezi pct. 4.8).

La 2 ani, incidența malignităților altele decât melanomul de piele a fost semnificativ mai mică în grupul în care a fost efectuată trecerea pe Rapamune, comparativ cu grupul în care s-a continuat tratamentul cu inhibitori de calcineurină (1,8% și 6,9%). Într-un subgrup de pacienți de studiu cu o valoare la momentul inițial a RFG de peste 40 ml/min și cu excreție urinară normală a proteinelor, rata

calculată a RFG a fost mai mare, la 1 și 2 ani, la pacienții trecuți pe Rapamune față de subgrupul corespondent de pacienți la care s-a continuat administrarea inhibitorilor de calcineurină. Ratele de respingere acută, pierdere a grefei și deces au fost similare, dar excreția urinară de proteine a fost crescută pe brațul de tratament cu Rapamune al acestui subgrup.

În cadrul unui studiu randomizat, deschis, comparativ, multicentric în care pacienții cu transplant renal fie au fost trecuți de la tacrolimus la sirolimus la 3-5 luni după transplant, fie au rămas pe tacrolimus, nu a fost nicio diferență semnificativă a funcției renale la 2 ani. Au fost mai multe evenimente adverse (99,2% comparativ cu 91,1%, $p=0,002^*$) și mai multe întreruperi ale tratamentului din cauza evenimentelor adverse (26,7% comparativ cu 4,1%, $p<0,001^*$) în grupul trecut pe sirolimus comparativ cu grupul tacrolimus. Incidența rejetului acut confirmat prin biopsie a fost mai crescută ($p = 0,020^*$) pentru pacienții din grupul sirolimus (11; 8,4%) comparativ cu grupul tacrolimus (2; 1,6%) pe durata celor 2 ani; cele mai multe rejeturi au avut un grad ușor de severitate (8 din 9 [89%] RACB mediat de celule T, 2 din 4 [50%] RACB mediat de anticorpi) în grupul sirolimus. Pacienții care au prezentat atât un rejet mediat de anticorpi, cât și un rejet mediat de celulele T în cadrul aceleiași biopsii au fost numărați o dată pentru fiecare categorie. Mai mulți pacienți trecuți pe sirolimus au prezentat instalarea diabetului zaharat, definit drept 30 de zile sau peste ori cel puțin 25 de zile continue (fără întreruperi) de utilizare a oricărui tratament antidiabetic după randomizare, o concentrație a glucozei à jeun ≥ 126 mg/dl sau a glucozei postprandiale ≥ 200 mg/dl după randomizare (18,3% comparativ cu 5,6%, $p=0,025^*$). A fost observată o incidență mai scăzută de carcinom scuamos celular cutanat în grupul sirolimus (0% comparativ cu 4,9%). *Notă: valorile p nu au fost controlate pentru testarea multiplă.

În cadrul a două studii clinice multicentrice, pacienții cu transplant renal *de novo* tratați cu sirolimus, micofenolat mofetil (MMF), corticosteroizi și un antagonist al receptorului IL-2 au prezentat rate de respingere acută semnificativ mai mari și rate de deces mai mari din punct de vedere numeric comparativ cu pacienții tratați cu un inhibitor de calcineurină, MMF, corticosteroizi și un antagonist al receptorului IL-2 (vezi pct. 4.4). Nu s-au constatat îmbunătățiri ale funcției renale în brațele de tratament cu sirolimus administrat *de novo*, fără inhibitor de calcineurină. În unul dintre studii a fost utilizată o schemă simplificată de administrare a daclizumabului.

Într-o evaluare randomizată de comparare a ramiprilului cu placebo în vederea prevenției proteinuriei la pacienții cu transplant renal, trecuți de pe inhibitori ai calcineurinei pe sirolimus, s-a observat o diferență în ceea ce privește numărul de pacienți cu RACB pe parcursul a 52 de săptămâni [13 (9,5%) comparativ cu 5 (3,2%); $p=0,073$]. Pacienții la care s-a administrat inițial ramipril 10 mg au înregistrat o rată mai mare de RACB (15%) comparativ cu pacienții la care s-a administrat inițial ramipril 5 mg (5%). Majoritatea rejeturilor s-au înregistrat în primele șase luni de la schimbarea tratamentului și au avut o severitate ușoară; nu s-au raportat pierderi de grefe pe parcursul studiului (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu limfangioleiomiomatoză sporadică (LAM-S)

Siguranța și eficacitatea Rapamune pentru tratamentul LAM-S au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat, controlat dublu orb. Acest studiu a comparat Rapamune (doza ajustată la 5-15 ng/ml) cu placebo pentru o perioadă de tratament de 12 luni, urmată de o perioadă de observație de 12 luni la pacienții cu LAM-CST sau LAM-S. Optzeci și nouă (89) de pacienți au fost înrolați în 13 centre de studiu din Statele Unite, Canada și Japonia dintre care 81 pacienți cu LAM-S; dintre pacienții cu LAM-S, 39 de pacienți au fost randomizați să li se administreze placebo și 42 de pacienți să li se administreze Rapamune. Criteriul cheie de includere a fost volumul expirator forțat în prima secundă (FEV1) $\leq 70\%$ din valoarea prezisă în timpul vizitei inițiale, după bronhodilatator. Pacienții înrolați cu LAM-S au avut boală pulmonară moderat avansată, cu FEV1 la momentul inițial de $49,2 \pm 13,6\%$ (media \pm DS) din valoarea prezisă. Criteriul final principal de evaluare a fost diferența ratei de modificare (panta) a FEV1 între grupuri. În timpul perioadei de tratament la pacienții cu LAM-S, panta medie \pm ES a FEV1 a fost -12 ± 2 ml pe lună în grupul placebo și $0,3 \pm 2$ ml pe lună în grupul Rapamune ($p<0,001$). Diferența absolută între grupuri a schimbării medii a FEV1 în timpul perioadei de tratament a fost 152 ml sau aproximativ 11% din media FEV1 la înrolare.

Comparativ cu grupul placebo, grupul sirolimus a avut îmbunătățiri de la momentul inițial până la 12 luni la măsurarea capacității vitale forțate (-12 ± 3 față de respectiv 7 ± 3 ml pe lună, $p < 0,001$), concentrația plasmatică a factorului de creștere a endoteliului vascular D (VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ față de respectiv $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml pe lună, $p < 0,001$) și calitatea vieții (scorul la scala analogă vizuală – calitatea vieții [VAS-QOL]: $-0,3 \pm 0,2$ față de respectiv $0,4 \pm 0,2$ pe lună, $p = 0,022$) și performanța funcțională ($-0,009 \pm 0,005$ față de respectiv $0,004 \pm 0,004$ pe lună, $p = 0,044$) la pacienții cu LAM-S. În acest interval nu a existat o diferență semnificativă între grupuri în modificarea capacității funcționale reziduale, pentru distanței de mers în 6 minute, a capacității de difuziune a plămânului pentru monoxid de carbon sau a scorului general al stării de bine la pacienții cu LAM-S.

Copii și adolescenți

Rapamune a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic controlat cu durata de 36 de luni, în care au fost incluși pacienți cu transplant renal cu vârsta mai mică de 18 ani considerați a fi supuși unui risc imunologic mare, definit ca antecedente de unul sau mai multe episoade acute de rejet al alogrefei și/sau prezența nefropatiei cronice produsă de alogrefă, la o biopsie renală. Subiecților li s-a prescris Rapamune (concentrații țintă de sirolimus de 5-15 ng/ml) în asociere cu un inhibitor de calcineurină și corticosteroizi sau un tratament imunosupresiv bazat pe un inhibitor de calcineurină fără Rapamune. Grupul tratat cu Rapamune nu a demonstrat o superioritate față de grupul de control în ceea ce privește prima apariție a rejetului acut confirmat prin biopsie, pierderii grefei sau decesului. S-a înregistrat câte un deces în fiecare grup. Utilizarea Rapamune în asociere cu inhibitori de calcineurină și corticosteroizi a fost asociată cu creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, valori anormale ale lipidelor serice (inclusiv creșterea trigliceridelor serice și colesterolului total) și infecții de tract urinar (vezi pct. 4.8).

În cadrul unui studiu clinic asupra transplantului clinic la copii și adolescenți, s-a observat o frecvență inacceptabil de mare a BLPT la administrarea dozei întregi de Rapamune la copii și adolescenți, în plus față de doza întreagă de inhibitori de calcineurină cu basiliximab și corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

În cadrul unei verificări retrospective privind boala veno-ocluzivă (BVO) la pacienți cărora li s-a efectuat un tratament mieloablative cu transplant de celule stem utilizând ciclofosfamidă și iradierea totală a organismului, s-a observat o incidență crescută a BVO hepatice la pacienții cărora li s-a administrat Rapamune, în special când acesta s-a utilizat concomitent cu metotrexat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cea mai mare parte a datelor generale de farmacocinetică au fost obținute cu utilizarea Rapamune soluție orală, informațiile legate de această formă farmaceutică fiind prezentate primele. Informațiile legate în mod direct de forma farmaceutică drajeuri sunt prezentate distinct, la secțiunea Drajeuri cu administrare orală.

Soluție orală

După administrarea Rapamune soluție orală, sirolimus se absoarbe rapid, timpul de atingere a concentrației maxime fiind de 1 oră la subiecții sănătoși care au primit o doză unică și de 2 ore la pacienții cu alogrefe renale stabile, care primesc doze multiple. Biodisponibilitatea sistemică a sirolimusului în asociere cu ciclosporina administrată simultan (Sandimune) este de aproximativ 14%. După administrări repetate, concentrația sanguină medie de sirolimus crește de aproximativ 3 ori. Timpul de înjumătățire final la pacienții cu transplant renal stabil, după doze orale multiple, a fost de 62 ± 16 ore. Cu toate acestea, timpul de înjumătățire efectiv este mai scurt, iar valoarea medie a concentrațiilor constante a fost obținută după 5 până la 7 zile. Valoarea raportului sânge/plasmă (S/P) de 36 indică faptul că există o repartizare considerabilă a sirolimusului în elementele figurate ale sângelui.

Sirolimusul reprezintă un substrat atât pentru citocromul P450 IIIA4 (CYP3A4) cât și pentru glicoproteina-P. Sirolimusul este intens metabolizat prin O-demetilare și/sau hidroxilare. În sângele integral pot fi identificați șapte metaboliți majori, inclusiv derivați hidroxil, demetil și hidroxidemetil.

Sirolimusul reprezintă componenta majoră din sângele integral uman și este responsabil pentru mai mult de 90% din activitatea imunosupresoare. După administrarea unei doze unice de sirolimus marcat radioactiv cu ^{14}C la voluntari sănătoși, majoritatea radioactivității (91,1%) a fost regăsită în fecale și numai o mică parte (2,2%) a fost excretată în urină.

Studiile clinice efectuate cu Rapamune nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârste mai mari de 65 de ani pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament în mod diferit față de pacienții mai tineri. Datele privind concentrația minimă de sirolimus la un lot de 35 de pacienți cu transplant renal, cu vârste mai mari de 65 de ani, au fost similare cu cele obținute la populația adultă ($n = 822$), cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani.

La pacienții copii și adolescenți dializați (cu o reducere a ratei de filtrare glomerulară de 30% până la 50%), care se încadrau în grupele de vârstă 5-11 ani și 12-18 ani, valoarea medie a clearance-ului pe unitate de greutate a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți de vârste mai mici (580 ml/h și kg) decât la cei de vârste mai mari (450 ml/h și kg), comparativ cu adulții (287 ml/h și kg). S-a constatat un grad mare de variabilitate între indivizii din aceeași grupă de vârstă.

Concentrațiile de sirolimus au fost măsurate în cadrul unor studii cu concentrație controlată la pacienți copii și adolescenți cu transplant renal cărora li s-au administrat, de asemenea, ciclosporină și corticosteroizi. Ținta pentru concentrațiile minime a fost de 10-20 ng/ml. La starea de echilibru, 8 copii cu vârstele cuprinse între 6-11 ani au primit doze medii \pm abaterea standard (AS) de $1,75 \pm 0,71$ mg pe zi ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), în timp ce 14 adolescenți cu vârstele cuprinse între 12-18 ani au primit doze medii \pm AS de $2,79 \pm 1,25$ mg pe zi ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Copiii mai mici au avut un clearance pe unitatea de greutate mai mare (214 ml/h/kg) comparativ cu adolescenții (136 ml/h/kg). Aceste date sugerează că, pentru copiii mai mici, ar putea fi necesare doze mai mari pe unitatea de greutate decât pentru adolescenți și adulți, pentru a obține concentrații țintă similare. Cu toate acestea, realizarea unor recomandări de dozaj speciale în acest sens pentru copii necesită mai multe date în vederea confirmării definitive.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh), valorile medii ale ASC și $t_{1/2}$ pentru sirolimus au crescut cu 61% și respectiv 43%, iar clearance-ul a scăzut cu 33% comparativ cu subiecții normali sănătoși. La pacienții cu afectare hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh), valorile medii ale ASC și $t_{1/2}$ pentru sirolimus au crescut respectiv cu 210% și 170%, iar clearance-ul a scăzut cu 67% comparativ cu subiecții normali sănătoși. Valorile mai mari ale timpilor de înjumătățire, observate la pacienții cu insuficiență hepatică, întârzie atingerea concentrațiilor stabile.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Farmacocinetica sirolimusului a fost similară la populații diferite, cu funcție renală normală până la absentă (pacienți dializați).

Drajeuri cu administrare orală

Drajeul de 0,5 mg nu este complet bioechivalent cu drajeurile de 1 mg, 2 mg și 5 mg atunci când se compară C_{\max} . Prin urmare, nu trebuie utilizate mai multe drajeuri de 0,5 mg drept substitut pentru drajeurile cu alte concentrații.

La subiecții sănătoși, valoarea medie a biodisponibilității sirolimusului după administrarea unei singure doze sub formă de drajeuri este cu aproximativ 27% mai mare față de cea pentru soluția orală. Valoarea medie a C_{\max} a scăzut cu aproximativ 35%, iar valoarea medie a t_{\max} a crescut cu aproximativ 82%. Diferența de biodisponibilitate a fost mai puțin evidentă în cursul administrării constante la pacienții cu transplant renal, iar echivalența terapeutică a fost demonstrată într-un studiu randomizat, efectuat la 477 de pacienți. Atunci când se face trecerea pacienților de la administrarea soluției orale la drajeuri, se recomandă administrarea aceleiași doze, precum și verificarea concentrației minime de sirolimus după 1 până la 2 săptămâni, pentru a se asigura de faptul că aceasta rămâne în intervalul țintă recomandat. De asemenea, pentru drajeuri, se recomandă verificarea concentrațiilor minime în

cazul trecerii de la o concentrație la alta.

La 24 de voluntari sănătoși cărora li s-a administrat Rapamune drajeuri împreună cu o masă bogată în grăsimi, C_{max} , t_{max} și ASC au prezentat creșteri, de 65%, 32% și, respectiv, 23%. Pentru a reduce la minim gradul de variabilitate, Rapamune drajeuri trebuie administrat întotdeauna în același mod, fie cu alimente, fie fără. Sucul de grapefruit afectează metabolizarea pe calea CYP3A4, prin urmare trebuie evitat.

Concentrațiile de sirolimus, în urma administrării de Rapamune drajeuri (5 mg) la voluntari sănătoși în doze unice, sunt direct proporționale cu doza administrată în intervalul cuprins între 5 și 40 mg.

Studiile clinice efectuate cu Rapamune nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârste mai mari de 65 de ani pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament în mod diferit față de pacienții mai tineri. Rapamune sub formă de drajeuri, administrat la 12 pacienți cu transplant renal, cu vârste mai mari de 65 de ani, a dat rezultate similare cu cele obținute la pacienții adulți ($n = 167$), cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani.

Tratament inițial (2 până la 3 luni post-transplant): La majoritatea pacienților cărora li s-a administrat Rapamune drajeuri, cu o doză de încărcare de 6 mg urmată de o doză de întreținere inițială de 2 mg, concentrațiile minime ale sirolimus în sângele integral au atins rapid valori constante, situate în intervalul-țintă recomandat (între 4 și 12 ng/ml, dozare cromatografică). Parametrii de farmacocinetică ai sirolimusului în urma administrării Rapamune drajeuri, în doze zilnice de 2 mg, în asociere cu ciclosporina microemulsie (administrată cu 4 ore înaintea drajeurilor de Rapamune) și cu corticosteroizi, la 13 pacienți cu transplant renal, pe baza datelor colectate în lunile 1 și 3 după transplant, au fost următoarele: $C_{min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ ore; $ASC_{\tau,ss}$, 230 ± 67 ng.h și ml; $CL/F/WT$, 139 ± 63 ml/h și kg (parametri calculați conform rezultatelor testului LC-MS/MS). Rezultatele corespunzătoare, în cazul formei farmaceutice soluție orală, în cadrul aceleiași studii clinice, au fost următoarele: $C_{min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ ore, $ASC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng.h și ml, $CL/F/W$ 173 ± 50 ml/h și kg. Concentrațiile minime ale sirolimus în sângele integral, măsurate prin LC/MS/MS, se corelează în mod semnificativ ($r^2 = 0,85$) cu $ASC_{\tau,ss}$.

Pe baza monitorizării tuturor pacienților pe perioada tratamentului concomitent cu ciclosporină, valorile medii (percentilele 10 și 90) ale concentrației minime (exprimate ca valori de dozare cromatografică) și dozele zilnice au fost de $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (între 5,0 și 13 ng/ml) și, respectiv, $2,1 \pm 0,70$ mg (între 1,5 și 2,7 mg) (vezi pct. 4.2).

Tratament de întreținere: Din luna a 3-a până în luna a 12-a, în urma opririi tratamentului cu ciclosporină, valorile medii (percentilele 10 și 90) ale concentrației minime (exprimate ca valori de dozare cromatografică) și dozele zilnice au fost de $19 \pm 4,1$ ng/ml (între 14 și 24 ng/ml) și, respectiv, $8,2 \pm 4,2$ mg (între 3,6 și 13,6 mg) (vezi pct. 4.2). Prin urmare, doza de sirolimus a fost crescută de aproximativ 4 ori pentru a contrabalansa absența interacțiunii farmacocinetice cu ciclosporina (creștere de 2 ori) și necesitatea crescută de efect imunosupresor, în absența ciclosporinei (creștere de 2 ori).

Limfangioleiomiomatoză (LAM)

Într-un studiu clinic cu pacienți cu LAM, media concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral după 3 săptămâni de administrare de sirolimus drajeuri în doză de 2 mg/zi a fost de 6,8 ng/ml (intervalul intercuartilei 4,6 până la 9,0 ng/ml; $n=37$). Cu concentrația de control (concentrații țintă 5 până la 15 ng/ml), media concentrațiilor de sirolimus la finalul celor 12 luni de tratament a fost de 6,8 ng/ml (intervalul intercuartilei 5,9 până la 8,9 ng/ml; $n=37$).

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la nivele de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele: vacuolizare a celulelor insulelor pancreatice, degenerare tubulară testiculară, ulcerații gastro-intestinale, fracturi și calusuri osoase, hematopoieză hepatică și fosfolipidoză pulmonară.

Sirolimusul nu s-a dovedit mutagenic *in vitro*, în testul mutației bacteriene inverse, în testul aberației cromozomiale pe celulele ovariene de hamster chinezesc, în testul mutației progresive pe celule de limfom de șoarece sau *in vivo* în testul micronucleilor de șoarece.

Studiile de carcinogenitate efectuate la șoarece și șobolan au indicat o incidență crescută a limfoamelor (masculi și femele de șoarece), adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare (masculi de șoarece) și leucemiei granulocitare (femele de șoarece). Este cunoscut faptul că în urma utilizării cronice a agenților imunosupresori pot apărea manifestări maligne (limfom), ele fiind semnalate la pacienți, în cazuri rare. La șoarece, leziunile ulcerative cronice ale pielii au avut o incidență crescută. Este posibil ca modificările să fie legate de acțiunea imunosupresoare cronică. La șobolan, adenoamele de celule interstițiale testiculare au fost, probabil, expresia unui răspuns cu specificitate de specie la nivelurile hormonului luteinizant și sunt, de obicei, considerate ca având relevanță clinică limitată.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost observată o scădere a fertilității la șobolanii masculi. În cadrul unui studiu efectuat timp de 13 săptămâni la șobolani, au fost raportate reduceri parțial reversibile ale numărului de spermatozoizi. La șobolani, precum și în cadrul unui studiu efectuat la maimuțe, s-au observat reduceri ale greutateii testiculare și/sau leziuni histologice (de exemplu, atrofie tubulară și celule tubulare gigant). La șobolani, sirolimus a produs embrio/fetotoxicitate, exprimată prin intermediul mortalității și a reducerii greutateii fetale (cu întârzieri asociate de osificare scheletală) (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul drajeului:

Lactoză monohidrat
Macrogol
Stearat de magneziu
Talc

Învelișul drajeului:

Rapamune 0,5 mg drajeuri

Macrogol
Monooleat de gliceril
Glazură farmaceutică (shellac)
Sulfat de calciu
Celuloză microcristalină
Zahăr
Dioxid de titan
Oxid galben de fier (E172)
Oxid brun de fier (E172)
Poloxamer 188
 α -tocoferol

Povidonă
Ceară Carnauba
Cerneală de inscripționare (shellac, oxid roșu de fier, propilenglicol [E1520], soluție concentrată de amoniac, simeticonă)

Rapamune 1 mg drajeuri

Macrogol
Monooleat de gliceril
Glazură farmaceutică (shellac)
Sulfat de calciu
Celuloză microcristalină
Zahăr
Dioxid de titan
Poloxamer 188
 α -tocoferol
Povidonă
Ceară Carnauba
Cerneală de inscripționare (shellac, oxid roșu de fier, propilenglicol [E1520], soluție concentrată de amoniac, simeticonă)

Rapamune 2 mg drajeuri

Macrogol
Monooleat de gliceril
Glazură farmaceutică (shellac)
Sulfat de calciu
Celuloză microcristalină
Zahăr
Dioxid de titan
Oxid galben de fier (E172)
Oxid brun de fier (E172)
Poloxamer 188
 α -tocoferol
Povidonă
Ceară Carnauba
Cerneală de inscripționare (shellac, oxid roșu de fier, propilenglicol [E1520], soluție concentrată de amoniac, simeticonă)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Rapamune 0,5 mg drajeuri

2 ani.

Rapamune 1 mg drajeuri

3 ani.

Rapamune 2 mg drajeuri

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra blisterul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere de aluminiu, transparente, din clorură de polivinil (PVC)/polietilenă (PE)/policlorotrifluoroetilenă (Aclar), cu 30 și 100 drajeuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rapamune 0,5 mg drajeuri
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg drajeuri
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg drajeuri
EU/1/01/171/009-010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 martie 2001
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 martie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND PRIVIND
FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Rapamune 1 mg/ml soluție orală:

Pfizer Service Company bvba
Hoge Wei 10, B-1930 Zaventem
Belgia

Rapamune 0,5 mg drajeuri, Rapamune 1 mg drajeuri, Rapamune 2 mg drajeuri:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell, Newbridge, Co. Kildare
Irlanda

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

TEXTUL PENTRU CUTIA EXTERIOARĂ LA FORMA DE 60 ml (CONȚINÂND SERINGI/FLACON ÎN CUTIE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapamune 1 mg/ml soluție orală
sirolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de Rapamune conține sirolimus 1 mg.
Fiecare flacon de Rapamune 60 ml conține sirolimus 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: etanol, propilenglicol (E1520), acizi grași din soia. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală

1 flacon
30 seringi dozatoare
1 adaptor pentru seringă
1 cutie de transport

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

A se utiliza în termen de 30 de zile de la deschiderea flaconului.

A se utiliza în termen de 24 ore de la umplerea seringii dozatoare.

După diluare, preparatul trebuie utilizat imediat.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/171/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rapamune 1 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIA INTERMEDIARĂ: FLACON DE 60 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapamune 1 mg/ml soluție orală
sirolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de Rapamune conține sirolimus 1 mg.
Fiecare flacon de Rapamune 60 ml conține sirolimus 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: etanol, propilenglicol (E1520), acizi grași din soia. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală
Flacon de 60 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

A se utiliza în termen de 30 de zile de la deschiderea flaconului.

A se utiliza în termen de 24 ore de la umplerea seringii dozatoare.
După diluare, preparatul trebuie utilizat imediat.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/171/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI: FLACON DE 60 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapamune 1 mg/ml soluție orală
sirolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de Rapamune conține sirolimus 1 mg.
Fiecare flacon de Rapamune 60 ml conține sirolimus 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: etanol, propilenglicol (E1520), acizi grași din soia. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 ml soluție orală.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Data deschiderii:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

A se utiliza în termen de 30 de zile de la deschiderea flaconului.

A se utiliza în termen de 24 ore de la umplerea seringii dozatoare.
După diluare, preparatul trebuie utilizat imediat.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/171/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTII – AMBALAJE DE 30 ȘI 100 DRAJEURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapamune 0,5 mg drajeuri
sirolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare drajeu conține sirolimus 0,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: lactoză monohidrat, zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 drajeuri
100 drajeuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Nu zdrobiți, mestecați sau divizați drajeurile.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra blisterul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rapamune 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapamune 0,5 mg drajeuri
sirolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTII – AMBALAJE DE 30 ȘI 100 DRAJEURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapamune 1 mg drajeuri
sirolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare drajeu conține sirolimus 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: lactoză monohidrat, zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 drajeuri
100 drajeuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Nu zdrobiți, mestecați sau divizați drajeurile.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra blisterul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rapamune 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapamune 1 mg drajeuri
sirolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTII – AMBALAJE DE 30 ȘI 100 DRAJEURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapamune 2 mg drajeuri
sirolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare drajeu conține sirolimus 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: lactoză monohidrat, zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 drajeuri
100 drajeuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Nu zdrobiți, mestecați sau divizați drajeurile.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra blisterul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rapamune 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapamune 2 mg drajeuri
sirolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Rapamune 1 mg/ml, soluție orală sirolimus

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Rapamune și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rapamune
3. Cum să luați Rapamune
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rapamune
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rapamune și pentru ce se utilizează

Rapamune conține substanța activă sirolimus, care aparține unui grup de medicamente numite imunosupresoare. El ajută la ținerea sub control a sistemului imunitar al organismului după primirea unui transplant de rinichi.

Rapamune este utilizat la adulți pentru a vă împiedica organismul să respingă rinichii transplantați și este în mod normal utilizat împreună cu alte medicamente imunosupresoare numite corticosteroizi și, inițial (în primele 2-3 luni), împreună cu ciclosporina.

Rapamune este de asemenea utilizat pentru tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică (LAM-S) cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în scădere. LAM-S este o boală pulmonară rară, progresivă, care afectează predominant femeile aflate la vârsta fertilă. Simptomul cel mai frecvent al LAM-S este reprezentat de dificultățile de respirație.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rapamune

Nu luați Rapamune:

- dacă sunteți alergic la sirolimus sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la arahide sau soia.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Rapamune, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- Dacă aveți probleme de orice fel cu ficatul sau dacă ați avut o boală care este posibil să vă fi afectat ficatul, vă rugăm să vă informați medicul, întrucât aceasta ar putea influența doza de Rapamune pe care trebuie să o luați și ar putea impune să vi se efectueze analize de sânge suplimentare.

- Rapamune, ca și alte medicamentele imunosupresoare, poate scădea capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor și pot crește riscul de a dezvolta cancer de țesuturi limfoide sau de piele.
- Dacă aveți un indice de masă corporală (IMC) mai mare de 30 kg/m², puteți fi expus unui risc sporit de vindecare anormală a leziunilor.
- Dacă se consideră că prezentați un risc mare de respingere a transplantului de rinichi, de exemplu dacă vi s-a efectuat un transplant anterior pe care l-ați pierdut deoarece organismul dumneavoastră l-a respins.

Medicul dumneavoastră va efectua teste pentru a monitoriza nivelurile de Rapamune din sânge. În cursul tratamentului cu Rapamune, medicul dumneavoastră va efectua, de asemenea, teste pentru a monitoriza funcționarea rinichilor, nivelurile de lipide (colesterol și/sau trigliceride) din sânge și, posibil, funcționarea ficatului.

Expunerea la lumina solară și la lumina ultravioletă trebuie să fie limitată prin acoperirea pielii cu îmbrăcăminte și prin utilizarea de fotoprotectoare cu un factor de protecție ridicat, din cauza riscului crescut de cancer de piele.

Copii și adolescenți

Experiența privind utilizarea Rapamune la copii și la adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani este limitată. Utilizarea Rapamune nu este recomandată la acest grup de pacienți.

Rapamune împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot influența acțiunea Rapamune și, prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei de Rapamune. În mod special, trebuie să informați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă luați oricare din următoarele medicamente:

- orice alte medicamente imunosupresoare
- medicamente antibiotice sau antifungice utilizate pentru tratarea infecțiilor, ca de exemplu claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolul, fluconazolul, itraconazolul. Nu se recomandă utilizarea Rapamune împreună cu rifampicină, ketoconazol sau voriconazol.
- orice medicamente împotriva tensiunii arteriale ridicate sau medicamente destinate problemelor de inimă, incluzând nicardipina, verapamilul și diltiazemul
- medicamente anti-epileptice, incluzând carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina
- medicamente utilizate pentru a trata ulcere sau alte tulburări gastro-intestinale, precum cisaprida, cimetidina, metoclopramida
- bromcriptina (utilizată în tratamentul bolii Parkinson și în diverse tulburări hormonale), danazolul (utilizat în tratamentul tulburărilor ginecologice) sau inhibitorii de protează (de exemplu pentru infecția cu HIV și hepatita C, cum sunt ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir)
- Sunătoarea (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (un medicament antiviral care ajută la prevenirea bolii cauzate de virusul citomegalic).

Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată în asociere cu utilizarea Rapamune. Înainte de vaccinare, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului că vi se administrează Rapamune.

Utilizarea Rapamune poate conduce la o creștere a nivelurilor colesterolului și trigliceridelor (lipidelor din sângele dumneavoastră), care poate necesita tratament. Medicamentele cunoscute sub numele de „statine” și „fibrati”, utilizate pentru a trata nivelurile crescute de colesterol și trigliceride, au fost

asociate cu un risc crescut de ruptură musculară (rabdomioliză). Vă rugăm să vă informați medicul în cazul în care luați medicamente destinate scăderii nivelului grăsimilor din sânge.

Utilizarea asociată a Rapamune cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (un tip de medicament utilizat pentru reducerea tensiunii arteriale) poate provoca reacții alergice. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente.

Rapamune împreună cu alimente și băuturi

Rapamune trebuie luat întotdeauna în același mod, fie cu alimente, fie fără. Dacă preferați să luați Rapamune cu alimente, atunci trebuie să luați întotdeauna acest medicament cu alimente. Dacă preferați să luați Rapamune fără alimente, atunci trebuie să luați întotdeauna acest medicament fără alimente. Alimentele pot afecta cantitatea de medicament care ajunge în sângele dumneavoastră, iar utilizarea medicamentului în același mod înseamnă că nivelurile de Rapamune din sânge vor rămâne mai stabile.

Rapamune nu trebuie luat cu suc de grapefruit.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Rapamune nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Va trebui să utilizați o metodă de contracepție eficientă în timpul tratamentului cu Rapamune și timp de 12 săptămâni după ce tratamentul a fost oprit. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Rapamune trece în laptele matern. Pacientele care iau Rapamune trebuie să întrerupă alăptarea.

Utilizarea Rapamune a fost asociată cu scăderea numărului de spermatozoizi în spermă; de obicei, acesta revine la normal după întreruperea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cu toate că nu este de așteptat ca tratamentul cu Rapamune să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule, vă rugăm să vă consultați medicul dacă aveți dubii în acest sens.

Rapamune conține etanol (alcool etilic)

Rapamune conține etanol (alcool etilic) până la 3,17 vol.%. O doză inițială de 6 mg conține până la 150 mg alcool etilic, care corespunde la 3,80 ml de bere sau 1,58 ml de vin. Este posibil ca această cantitate de alcool etilic să fie nocivă pentru persoanele care suferă de etilism precum și pentru femeile gravide sau care alăptează, copiii și grupele de pacienți cu risc crescut, cum sunt cei cu hepatopatie sau epilepsie. Alcoolul etilic poate modifica sau amplifica efectul altor medicamente.

Dozele de întreținere de 4 mg sau mai puțin conțin cantități mici de alcool etilic (100 mg sau mai puțin) care sunt probabil prea mici pentru a fi nocive.

3. Cum să luați Rapamune

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va decide exact în ce doză și cât de des trebuie să luați Rapamune. Urmați întocmai instrucțiunile medicului dumneavoastră și nu schimbați niciodată doza din proprie inițiativă.

Rapamune este destinat numai pentru administrare orală. Informați medicul dacă aveți dificultăți privind luarea soluției orale.

Rapamune trebuie luat întotdeauna în același mod, cu sau fără alimente.

Transplantul renal

Medicul vă va recomanda o doză inițială de 6 mg cât mai curând posibil după operația de transplant. În continuare, va trebui să luați 2 mg de Rapamune în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă va indica altfel. Doza dumneavoastră va fi ajustată în funcție de nivelul de Rapamune din sânge. Pentru a măsura concentrațiile de Rapamune va fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă efectueze analize de sânge.

Dacă luați în plus și ciclosporină, atunci va trebui să luați cele două medicamente la un interval de aproximativ 4 ore.

Se recomandă ca Rapamune să fie utilizat inițial în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi. După 3 luni, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Rapamune sau cel cu ciclosporină, întrucât nu se recomandă ca aceste medicamente să fie administrate împreună după această perioadă.

Limfangioleiomiomatoză sporadică (LAM-S)

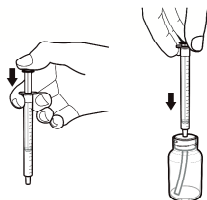
Medicul vă va recomanda o doză de 2 mg de Rapamune în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă va indica altfel. Doza dumneavoastră va fi ajustată în funcție de nivelul de Rapamune din sânge. Pentru a măsura concentrațiile de Rapamune va fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă efectueze analize de sânge.

Instrucțiuni asupra modului cum se diluează Rapamune

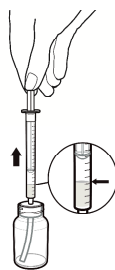
1. Îndepărtați capacul de siguranță al flaconului, strângând clapetele capacului și răsucind. Introduceți adaptorul pentru seringă în flacon, până când acesta ajunge la același nivel cu capătul de sus al flaconului. Nu încercați să scoateți adaptorul pentru seringă după ce acesta a fost introdus în flacon.



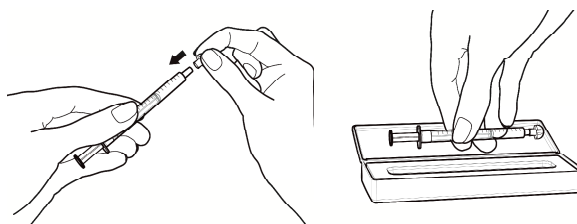
2. Introduceți una dintre seringile dozatoare, având pistonul apăsat la maximum, în deschizătura adaptorului.



3. Scoateți cantitatea exactă de Rapamune soluție orală, așa cum v-a fost prescrisă de medicul dumneavoastră, trăgând încet pistonul seringii dozatoare până când nivelul de soluție orală este la același nivel cu semnul corespunzător de pe seringă dozatoare. Pe durata cât se extrage soluția, flaconul trebuie să rămână în poziție verticală. În cazul în care, în soluția orală, în timpul extragerii, în seringă dozatoare se formează bule, eliberați soluția de Rapamune înapoi în flacon și repetați procedura de extragere. Pentru a obține doza necesară, poate fi necesar să repetați pasul 3 de mai multe ori.



4. Este posibil să vi se fi recomandat să luați Rapamune soluție orală, la o anumită oră a zilei. Dacă este nevoie să luați medicamentul cu dumneavoastră, umpleți seringă dozatoare până la semnul corespunzător și atașați-i ferm un capac – capacul trebuie să scoată un zgomot specific atunci când se așează în poziție. Puneți apoi seringă dozatoare, cu capacul atașat, în cutia de transport, furnizată în acest scop. Aflat în seringă, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (nu mai mult de 25°C) sau la frigider și trebuie utilizat în cel mult 24 de ore.



5. Eliberați conținutul seringii dozatoare numai într-un recipient de sticlă sau material plastic, care conține cel puțin 60 ml de apă sau suc de portocale. Amestecați bine timp de un minut și beți imediat. Reumpleți paharul cu cel puțin 120 ml de apă sau suc de portocale, amestecați bine și beți imediat. Nici un alt lichid, inclusiv sucul de grapefruit, nu trebuie utilizat pentru diluție. Seringă dozatoare și capacul sunt pentru o unică folosință, după care trebuie eliminate.



Atunci când este păstrată la frigider, soluția din flacon poate dezvolta un abur ușor. Dacă se întâmplă acest lucru, pur și simplu aduceți flaconul cu Rapamune soluție orală la temperatura camerei și agitați ușor. Prezența aburului nu afectează calitatea Rapamune.

Dacă luați mai mult Rapamune decât trebuie

Dacă ați luat mai mult medicament decât vi s-a recomandat, contactați-vă medicul sau mergeți imediat la cea mai apropiată secție de urgențe a unui spital. Luați întotdeauna cu dumneavoastră flaconul de medicament cu eticheta pe el, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să luați Rapamune

Dacă ați uitat să luați Rapamune, luați-l de îndată ce vă aduceți aminte, dar nu în primele 4 ore după doza următoare de ciclosporină. După aceea, continuați să vă luați medicamentele ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată și întotdeauna luați Rapamune și ciclosporina la aproximativ 4 ore interval. Dacă uitați să luați o doză de Rapamune, trebuie să vă informați medicul.

Dacă încetați să luați Rapamune

Nu vă opriți din a lua Rapamune decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru, întrucât riscați să pierdeți transplantul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care vă confrunțați cu simptome cum ar fi umflarea feței, a limbii și/sau a faringelui (partea din spate a gurii) și/sau dificultăți de respirație (angioedem) sau o boală a pielii în care pielea se descuamează (dermatită exfoliativă), trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră. Acestea pot fi simptomele unei reacții alergice grave.

Afectare renală cu o scădere a numărului globulelor roșii din sânge (purpură trombocitopenică/sindrom hemolitic-uremic)

Atunci când este luat împreună cu medicamentele numite inhibitori de calcineurină (ciclosporină sau tacrolimus), Rapamune poate crește riscul de afectare renală, cu o scădere a numărului plachetelor și globulelor roșii din sânge, însoțită sau nu de erupție trecătoare pe piele (purpură trombocitopenică/sindrom hemolitic-uremic). Dacă prezentați simptome precum vânătăi sau erupții trecătoare pe piele, modificări ale urinei, modificări de comportament sau orice alte simptome grave, neobișnuite sau prelungite, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Infecții

Rapamune reduce mecanismele proprii de apărare ale organismului. În consecință, este posibil ca organismul să nu mai poată lupta împotriva infecțiilor la fel de bine precum în mod normal. De aceea, dacă luați Rapamune, este posibil să faceți infecții mai frecvent decât în mod obișnuit, de exemplu infecții la nivelul pielii, gurii, stomacului și intestinelor, plămânilor și tractului urinar (vezi lista de mai jos). Trebuie să îl contactați pe medicul dumneavoastră dacă prezentați simptome grave, neobișnuite sau prelungite.

Frecvențele reacțiilor adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Colecție de lichid în jurul rinichilor
- Umflarea corpului, inclusiv a mâinilor și picioarelor
- Dureri
- Febră
- Dureri de cap
- Creșterea tensiunii arteriale
- Dureri de stomac, diaree, constipație, grețuri
- Număr mic de globule roșii, număr mic de trombocite
- Nivel crescut al lipidelor din sânge (colesterol și/sau trigliceride), nivel crescut al glicemiei, nivel scăzut al potasiului în sânge, nivel scăzut al fosforului în sânge, nivel crescut al lactat-dehidrogenazei în sânge, nivel crescut al creatininei în sânge
- Dureri articulare
- Acnee
- Infecție de tract urinar
- Pneumonie și alte infecții bacteriene, virale și fungice
- Număr mic de globule ale sângelui care luptă împotriva infecțiilor (globule albe)

- Diabet
- Rezultate anormale la testarea funcției ficatului, niveluri crescute ale enzimelor hepatice AST și/sau ALT
- Erupții trecătoare pe piele
- Nivel crescut de proteine în urină
- Tulburări menstruale (inclusiv cicluri menstruale absente, neregulate sau abundente)
- Încetinirea procesului de vindecare (aceasta poate include separarea straturilor unei plăgi chirurgicale sau unei linii de sutură)
- Ritm rapid al inimii
- O tendință generală de acumulare de lichid în diverse țesuturi.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Infecții (incluzând infecții care pot pune viața în pericol)
- Cheaguri de sânge la nivelul picioarelor
- Cheaguri de sânge la nivelul plămânilor
- Leziuni la nivelul gurii
- Acumulare de lichid la nivelul abdomenului
- Afectare renală cu o scădere a numărului trombocitelor și a numărului de globule roșii din sânge, însoțite sau nu de erupție trecătoare pe piele (sindrom hemolitic-uremic)
- Niveluri mici ale unui tip de globule albe denumite neutrofile
- Deteriorarea oaselor
- Inflamație care poate conduce la afectarea plămânului, acumulare de lichid în jurul plămânului
- Sângerări nazale
- Cancer de piele
- Infecții renale
- Chisturi ovariene
- Acumulări de lichid în sacul care învelește inima care, în unele cazuri, pot scădea capacitatea inimii de a pompa sânge
- Inflamații ale pancreasului
- Reacții alergice
- Zona zoster
- Infecții cu citomegalovirus

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Cancer al țesutului limfatic (limfom/tulburare limfo-proliferativă post-transplant), combinat cu scăderea numărului de globule roșii, globule albe și trombocite
- Sângerări ale plămânului
- Proteine în urină, efect ocazional sever și asociat cu reacții adverse precum umflarea
- Cicatrizare la nivelul rinichiului, cu posibilitatea reducerii funcției rinichiului
- Acumularea unei cantități prea mari de lichid în țesuturi din cauza funcționării neregulate a sistemului limfatic
- Scăderea numărului de trombocite, cu sau fără erupții trecătoare pe piele (purpură trombocitopenică)
- Reacții alergice grave care cauzează exfolierea pielii
- Tuberculoză
- Infecții cu virusul Epstein-Barr
- Diaree infecțioasă cu *Clostridium difficile*
- Afectarea gravă a ficatului

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- Acumulare de proteine în alveolele plămânilor, cu posibilitatea afectării respirației
- Reacții alergice grave care pot afecta vasele de sânge (vezi paragraful de mai sus cu privire la

reacțiile alergice)

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), un sindrom grav al sistemului nervos, care are următoarele simptome: dureri de cap, greață, vărsături, stare de confuzie, convulsii, pierderea vederii. Dacă oricare dintre acestea apar împreună, vă rugăm să contactați medicul.

Pacienții cu LAM-S au prezentat reacții adverse similare cu cele de la pacienții cu transplant renal, la care se adăugă pierderea în greutate, care poate afecta până la 1 din 10 persoane.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rapamune

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Păstrați Rapamune soluție orală în flaconul său original, pentru a fi protejat de lumină.

Odată ce flaconul a fost deschis, conținutul trebuie păstrat la frigider și utilizat în cel mult 30 de zile. Dacă este necesar, puteți păstra flaconul la temperatura camerei, dar nu mai mult de 25°C, pentru o scurtă perioadă de timp, dar nu mai mult de 24 de ore.

Odată ce seringă dozatoare a fost umplută cu Rapamune soluție orală, aceasta trebuie păstrată la temperatura camerei, dar nu mai mult de 25°C, timp de maximum 24 de ore.

Odată ce conținutul seringii dozatoare a fost diluat cu apă sau suc de portocale, preparatul trebuie băut imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rapamune

Substanța activă este sirolimus. Fiecare ml de Rapamune soluție orală conține sirolimus 1 mg.

Celelalte componente sunt:

Polisorbat 80 (E433) și phosal 50 PG (fosfatidilcolină, propilenglicol [E1520], mono- și digliceride, etanol, acizi grași din soia și palmitat de ascorbil).

Acest medicament conține propilenglicol (E1520) aproximativ 350 mg în fiecare ml.

Cum arată Rapamune și conținutul ambalajului

Rapamune soluție orală este o soluție de culoare galben pal până la galben, furnizată în flacoane de 60 ml.

Fiecare cutie conține: un flacon (din sticlă de culoare brună) conținând Rapamune soluție 60 ml, un adaptor pentru seringă, 30 de seringi dozatoare (din plastic de culoare brună) și o cutie de transport pentru seringă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

Pfizer Service Company bvba
Hoge Wei 10, B-1930 Zaventem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България/

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal

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

France

Pfizer

Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

SlovenijaPfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Rapamune 0,5 mg drajeuri

Rapamune 1 mg drajeuri

Rapamune 2 mg drajeuri

sirolimus

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rapamune și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rapamune
3. Cum să luați Rapamune
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rapamune
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rapamune și pentru ce se utilizează

Rapamune conține substanța activă sirolimus, care aparține unui grup de medicamente numite imunosupresoare. El ajută la ținerea sub control a sistemului imunitar al organismului după primirea unui transplant de rinichi.

Rapamune este utilizat la adulți pentru a vă împiedica organismul să respingă rinichii transplantați și este în mod normal utilizat împreună cu alte medicamente imunosupresoare numite corticosteroizi și, inițial (în primele 2-3 luni), împreună cu ciclosporina.

Rapamune este de asemenea utilizat pentru tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică (LAM-S) cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în scădere. LAM-S este o boală pulmonară rară, progresivă, care afectează predominant femeile aflate la vârsta fertilă. Simptomul cel mai frecvent al LAM-S este reprezentat de dificultățile de respirație.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rapamune

Nu luați Rapamune:

- dacă sunteți alergic la sirolimus sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Rapamune, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- Dacă aveți probleme de orice fel cu ficatul sau dacă ați avut o boală care este posibil să vă fi afectat ficatul, vă rugăm să vă informați medicul, întrucât aceasta ar putea influența doza de

Rapamune pe care trebuie să o luați și ar putea impune să vi se efectueze analize de sânge suplimentare.

- Rapamune, ca și alte medicamentele imunosupresoare, poate scădea capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor și pot crește riscul de a dezvolta cancer de țesuturi limfoide sau de piele.
- Dacă aveți un indice de masă corporală (IMC) mai mare de 30 kg/m², puteți fi expus unui risc sporit de vindecare anormală a leziunilor.
- Dacă se consideră că prezentați un risc mare de respingere a transplantului de rinichi, de exemplu dacă vi s-a efectuat un transplant anterior pe care l-ați pierdut deoarece organismul dumneavoastră l-a respins.

Medicul dumneavoastră va efectua teste pentru a monitoriza nivelurile de Rapamune din sânge. În cursul tratamentului cu Rapamune, medicul dumneavoastră va efectua, de asemenea, teste pentru a monitoriza funcționarea rinichilor, nivelurile de lipide (colesterol și/sau trigliceride) din sânge și, posibil, funcționarea ficatului.

Expunerea la lumina solară și la lumina ultravioletă trebuie să fie limitată prin acoperirea pielii cu îmbrăcăminte și prin utilizarea de fotoprotectoare cu un factor de protecție ridicat, din cauza riscului crescut de cancer de piele.

Copii și adolescenți

Experiența privind utilizarea Rapamune la copii și la adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani este limitată. Utilizarea Rapamune nu este recomandată la acest grup de pacienți.

Rapamune împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot influența acțiunea Rapamune și, prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei de Rapamune. În mod special, trebuie să informați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă luați oricare din următoarele medicamente:

- orice alte medicamente imunosupresoare
- medicamente antibiotice sau antifungice utilizate pentru tratarea infecțiilor, ca de exemplu claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolul, fluconazolul, itraconazolul. Nu se recomandă utilizarea Rapamune împreună cu rifampicină, ketoconazol sau voriconazol.
- orice medicamente împotriva tensiunii arteriale ridicate sau medicamente destinate problemelor de inimă, incluzând nicardipina, verapamilul și diltiazemul
- medicamente anti-epileptice, incluzând carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina
- medicamente utilizate pentru a trata ulcere sau alte tulburări gastro-intestinale, precum cispriada, cimetidina, metoclopramida
- bromcriptina (utilizată în tratamentul bolii Parkinson și în diverse tulburări hormonale), danazolul (utilizat în tratamentul tulburărilor ginecologice) sau inhibitorii de protează (de exemplu, pentru infecția cu HIV și hepatita C, cum sunt ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir)
- Sunătoarea (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (un medicament antiviral care ajută la prevenirea bolii cauzate de virusul citomegalic).

Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată în asociere cu utilizarea Rapamune. Înainte de vaccinare, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului că vi se administrează Rapamune.

Utilizarea Rapamune poate conduce la o creștere a nivelurilor colesterolului și trigliceridelor (lipidelor din sângele dumneavoastră), care poate necesita tratament. Medicamentele cunoscute sub numele de „statine” și „fibrati”, utilizate pentru a trata nivelurile crescute de colesterol și trigliceride, au fost asociate cu un risc crescut de ruptură musculară (rabdomioliză). Vă rugăm să vă informați medicul în cazul în care luați medicamente destinate scăderii nivelului grăsimilor din sânge.

Utilizarea asociată a Rapamune cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (un tip de medicament utilizat pentru reducerea tensiunii arteriale) poate provoca reacții alergice. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente.

Rapamune împreună cu alimente și băuturi

Rapamune trebuie luat întotdeauna în același mod, fie cu alimente, fie fără. Dacă preferați să luați Rapamune cu alimente, atunci trebuie să luați întotdeauna acest medicament cu alimente. Dacă preferați să luați Rapamune fără alimente, atunci trebuie să luați întotdeauna acest medicament fără alimente. Alimentele pot afecta cantitatea de medicament care ajunge în sângele dumneavoastră, iar utilizarea medicamentului în același mod înseamnă că nivelurile de Rapamune din sânge vor rămâne mai stabile.

Rapamune nu trebuie luat cu suc de grapefruit.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Rapamune nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Va trebui să utilizați o metodă de contracepție eficientă în timpul tratamentului cu Rapamune și timp de 12 săptămâni după ce tratamentul a fost oprit. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Rapamune trece în laptele matern. Pacientele care iau Rapamune trebuie să întrerupă alăptarea.

Utilizarea Rapamune a fost asociată cu scăderea numărului de spermatozoizi în spermă; de obicei, acesta revine la normal după întreruperea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cu toate că nu este de așteptat ca tratamentul cu Rapamune să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule, vă rugăm să vă consultați medicul dacă aveți dubii în acest sens.

Rapamune conține lactoză și zahăr

Rapamune conține lactoză 86,4 mg și zahăr până la 215,8 mg. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, luați legătura cu medicul înainte de a începe să luați acest medicament.

3. Cum să luați Rapamune

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va decide exact în ce doză și cât de des trebuie să luați Rapamune. Urmați întocmai instrucțiunile medicului dumneavoastră și nu schimbați niciodată doza din proprie inițiativă.

Rapamune este destinat numai pentru administrare orală. Nu zdrobiți, mestecați sau divizați drajeurile. Informați medicul dacă aveți dificultăți privind luarea drajeului.

Nu trebuie utilizate mai multe drajeuri de 0,5 mg pentru a înlocui drajeurile de 1 mg și 2 mg, întrucât drajeurile de concentrații diferite nu pot fi schimbate direct între ele.

Rapamune trebuie luat întotdeauna în același mod, cu sau fără alimente.

Transplantul renal

Medicul vă va recomanda o doză inițială de 6 mg cât mai curând posibil după operația de transplant. În continuare, va trebui să luați 2 mg de Rapamune în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă va indica altfel. Doza dumneavoastră va fi ajustată în funcție de nivelul de Rapamune din sânge. Pentru a măsura concentrațiile de Rapamune va fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă efectueze analize de sânge.

Dacă luați în plus și ciclosporină, atunci va trebui să luați cele două medicamente la un interval de aproximativ 4 ore.

Se recomandă ca Rapamune să fie utilizat inițial în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi. După 3 luni, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Rapamune sau cel cu ciclosporină, întrucât nu se recomandă ca aceste medicamente să fie administrate împreună după această perioadă.

Limfangioleiomiomatoză sporadică (LAM-S)

Medicul vă va recomanda o doză de 2 mg de Rapamune în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă va indica altfel. Doza dumneavoastră va fi ajustată în funcție de nivelul de Rapamune din sânge. Pentru a măsura concentrațiile de Rapamune va fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă efectueze analize de sânge.

Dacă luați mai mult Rapamune decât trebuie

Dacă ați luat mai mult medicament decât vi s-a recomandat, contactați-vă medicul sau mergeți cât se poate de curând la cea mai apropiată secție de urgențe a unui spital. Luați întotdeauna cu dumneavoastră blisterul cu eticheta pe el, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să luați Rapamune

Dacă ați uitat să luați Rapamune, luați-l de îndată ce vă aduceți aminte, dar nu în primele 4 ore după doza următoare de ciclosporină. După aceea, continuați să vă luați medicamentele ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată și întotdeauna luați Rapamune și ciclosporina la aproximativ 4 ore interval. Dacă uitați să luați o doză de Rapamune, trebuie să vă informați medicul.

Dacă încetați să luați Rapamune

Nu vă opriți din a lua Rapamune decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru, întrucât riscați să pierdeți transplantul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care vă confrunțați cu simptome cum ar fi umflarea feței, a limbii și/sau a faringelui (partea din spate a gurii) și/sau dificultăți de respirație (angioedem) sau o boală a pielii în care pielea se

descuamează (dermatită exfoliativă), trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră. Acestea pot fi simptomele unei reacții alergice grave.

Afectare renală cu o scădere a numărului globulelor roșii din sânge (purpură trombocitopenică/sindrom hemolitic-uremic)

Atunci când este luat împreună cu medicamentele numite inhibitori de calcineurină (ciclosporină sau tacrolimus), Rapamune poate crește riscul de afectare renală, cu o scădere a numărului plachetelor și globulelor roșii din sânge, însoțită sau nu de erupție trecătoare pe piele (purpură trombocitopenică/sindrom hemolitic-uremic). Dacă prezentați simptome precum vânătăi sau erupții trecătoare pe piele, modificări ale urinei, modificări de comportament sau orice alte simptome grave, neobișnuite sau prelungite, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Infecții

Rapamune reduce mecanismele proprii de apărare ale organismului. În consecință, este posibil ca organismul să nu mai poată lupta împotriva infecțiilor la fel de bine precum în mod normal. De aceea, dacă luați Rapamune, este posibil să faceți infecții mai frecvent decât în mod obișnuit, de exemplu infecții la nivelul pielii, gurii, stomacului și intestinelor, plămânilor și tractului urinar (vezi lista de mai jos). Trebuie să îl contactați pe medicul dumneavoastră dacă prezentați simptome grave, neobișnuite sau prelungite.

Frecvențele reacțiilor adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Colecție de lichid în jurul rinichilor
- Umflarea corpului, inclusiv a mâinilor și picioarelor
- Dureri
- Febră
- Dureri de cap
- Creșterea tensiunii arteriale
- Dureri de stomac, diaree, constipație, grețuri
- Număr mic de globule roșii, număr mic de trombocite
- Nivel crescut al lipidelor din sânge (colesterol și/sau trigliceride), nivel crescut al glicemiei, nivel scăzut al potasiului în sânge, nivel scăzut al fosforului în sânge, nivel crescut al lactat-dehidrogenazei în sânge, nivel crescut al creatininei în sânge
- Dureri articulare
- Acnee
- Infecție de tract urinar
- Pneumonie și alte infecții bacteriene, virale și fungice
- Număr mic de globule ale sângelui care luptă împotriva infecțiilor (globule albe)
- Diabet
- Rezultate anormale la testarea funcției ficatului, niveluri crescute ale enzimelor hepatice AST și/sau ALT
- Erupții trecătoare pe piele
- Nivel crescut de proteine în urină
- Tulburări menstruale (inclusiv cicluri menstruale absente, neregulate sau abundente)
- Încetinirea procesului de vindecare (aceasta poate include separarea straturilor unei plăgi chirurgicale sau unei linii de sutură)
- Ritm rapid al inimii
- O tendință generală de acumulare de lichid în diverse țesuturi.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Infecții (incluzând infecții care pot pune viața în pericol)

- Cheaguri de sânge la nivelul picioarelor
- Cheaguri de sânge la nivelul plămânilor
- Leziuni la nivelul gurii
- Acumulare de lichid la nivelul abdomenului
- Afectare renală cu o scădere a numărului trombocitelor și a numărului de globule roșii din sânge, însoțite sau nu de erupție trecătoare pe piele (sindrom hemolitic-uremic)
- Niveluri mici ale unui tip de globule albe denumite neutrofile
- Deteriorarea oaselor
- Inflamație care poate conduce la afectarea plămânului, acumulare de lichid în jurul plămânului
- Sângerări nazale
- Cancer de piele
- Infecții renale
- Chisturi ovariene
- Acumulări de lichid în sacul care învelește inima care, în unele cazuri, pot scădea capacitatea inimii de a pompa sânge
- Inflamații ale pancreasului
- Reacții alergice
- Zona zoster
- Infecții cu citomegalovirus

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Cancer al țesutului limfatic (limfom/tulburare limfo-proliferativă post-transplant), combinat cu scăderea numărului de globule roșii, globule albe și trombocite
- Sângerări ale plămânului
- Proteine în urină, efect ocazional sever și asociat cu reacții adverse precum umflarea
- Cicatrizare la nivelul rinichiului, cu posibilitatea reducerii funcției rinichiului
- Acumularea unei cantități prea mari de lichid în țesuturi din cauza funcționării neregulate a sistemului limfatic
- Scăderea numărului de trombocite, cu sau fără erupții trecătoare pe piele (purpură trombocitopenică)
- Reacții alergice grave care cauzează exfolierea pielii
- Tuberculoză
- Infecții cu virusul Epstein-Barr
- Diaree infecțioasă cu *Clostridium difficile*
- Afectarea gravă a ficatului

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- Acumulare de proteine în alveolele plămânilor, cu posibilitatea afectării respirației
- Reacții alergice grave care pot afecta vasele de sânge (vezi paragraful de mai sus cu privire la reacțiile alergice)

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), un sindrom grav al sistemului nervos, care are următoarele simptome: dureri de cap, greață, vărsături, stare de confuzie, convulsii, pierderea vederii. Dacă oricare dintre acestea apar împreună, vă rugăm să contactați medicul.

Pacienții cu LAM-S au prezentat reacții adverse similare cu cele de la pacienții cu transplant renal, la care se adăugă pierderea în greutate, care poate afecta până la 1 din 10 persoane.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rapamune

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Păstrați blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rapamune

Substanța activă este sirolimus.

Fiecare drajeu de Rapamune 0,5 mg conține sirolimus 0,5 mg.

Fiecare drajeu de Rapamune 1 mg conține sirolimus 1 mg.

Fiecare drajeu de Rapamune 2 mg conține sirolimus 2 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleul drajeului: lactoză monohidrat, macrogol, stearat de magneziu, talc

Învelișul drajeului: macrogol, monooleat de gliceril, glazură farmaceutică, sulfat de calciu, celuloză microcristalină, zahăr, dioxid de titan, poloxamer 188, α -tocoferol, povidonă, ceară de carnauba, cerneală de inscripționare (shellac, oxid roșu de fier, propilenglicol [E1520], soluție concentrată de amoniac, simeticonă). Drajeurile de 0,5 mg și 2 mg conțin, de asemenea, oxid galben de fier (E172) și oxid brun de fier (E172).

Cum arată Rapamune și conținutul ambalajului

Rapamune 0,5 mg vă este furnizat sub formă de drajeuri de culoare maronie, de formă triunghiulară, marcate cu textul „RAPAMUNE 0.5 mg” pe una dintre fețe.

Rapamune 1 mg vă este furnizat sub formă de drajeuri de culoare albă, de formă triunghiulară, marcate cu textul „RAPAMUNE 1 mg” pe una dintre fețe.

Rapamune 2 mg vă este furnizat sub formă de drajeuri de culoare galben-bej, de formă triunghiulară, marcate cu textul „RAPAMUNE 2 mg” pe una dintre fețe.

Drajeurile sunt furnizate în cutii cu blistere, conținând 30 sau 100 de drajeuri. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Irlanda

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene
pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS pentru sirolimus, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile cu privire la interacțiunea medicament-medicament din analiza cumulativă incluzând două cazuri raportate în baza globală de date de siguranță a DAPP și având în vedere un studiu farmacocinetic la om, PRAC consideră că “Alte interacțiuni posibile” de la punctul 4.5 al RCP trebuie actualizat pentru a adăuga interacțiunea dintre sirolimus și letermovir. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru sirolimus, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține sirolimus este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.