

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapamune 1 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 1 mg sirolimus.

Hver 60 ml flaske inneholder 60 mg sirolimus.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml inneholder 20 mg etanol og 20 mg soyaolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Svakt gul til gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rapamune er indisert som profylakse mot organreaksjon etter nyretransplantasjon hos voksne pasienter med lav til moderat immunologisk risikoprofil. Innledningsvis er det anbefalt å bruke Rapamune i kombinasjon med ciklosporin mikroemulsjon og kortikosteroider i 2-3 måneder. Vedlikeholdsbehandling med Rapamune kan fortsette sammen med kortikosteroider bare hvis ciklosporin mikroemulsjon kan seponeres etter gradvis nedtrapping (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør igangsettes og følges opp av en spesialist i transplantasjonsmedisin.

Dosering

Initiell behandling (2 til 3 måneder etter transplantasjon):

Det vanlige doseringsregimet for Rapamune er en peroral startdose på 6 mg, gitt så tidlig som mulig etter transplantasjonen, etterfulgt av 2 mg daglig inntil resultatene fra den terapeutiske legemiddelmonitoreringen er tilgjengelig (se *Terapeutisk legemiddelmonitorering og dosejustering*). Doseringen av Rapamune bør så tilpasses hver pasient slik at minimumskonsentrasjonene i fullblod mellom to doser blir 4-12 ng/ml (kromatografisk assay). Behandling med Rapamune bør optimaliseres med gradvis nedtrapping av steroider og ciklosporin mikroemulsjon. Foreslått ciklosporin minimumskonsentrasjon mellom to doser i de første 2-3 månedene etter transplantasjon er 150-400 ng/ml (monoklonalt assay eller tilsvarende teknikk) (se pkt. 4.5).

For å redusere variabiliteten bør Rapamune tas på samme tid i forhold til ciklosporin, 4 timer etter ciklosporindosen, og konsekvent enten med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Vedlikeholdsbehandling:

Ciklosporin bør trappes gradvis ned over 4-8 uker, og Rapamunedosen bør justeres for å oppnå en minimumskonsentrasjon i fullblod mellom to doser på 12 til 20 ng/ml (kromatografisk assay, se *Terapeutisk legemiddelmonitorering og dosejustering*). Rapamune bør gis sammen med kortikosteroider. Hos pasienter hvor seponering av ciklosporin ikke kan gjennomføres bør kombinasjonsbehandling med ciklosporin og Rapamune ikke pågå i mer enn 3 måneder etter

transplantasjon. Hos disse pasientene bør Rapamune seponeres dersom det er klinisk tilrådelig, og alternativ immunsuppressiv behandling startes.

Terapeutisk legemiddelmonitorering og dosejustering:

Nivåer av sirolimus i fullblod bør overvåkes nøye hos følgende grupper:

- (1) pasienter med nedsatt leverfunksjon
- (2) når indukere eller hemmere av CYP3A4 administreres samtidig med Rapamune og etter at disse er seponert (se pkt. 4.5), og/eller
- (3) hvis ciklosporindosen reduseres kraftig eller seponeres. Disse gruppene har mest sannsynlig spesielle doseringsbehov.

Terapeutisk legemiddelmonitorering bør ikke være eneste utgangspunkt for justering av sirolimus-behandling. Kliniske tegn/symptomer, vevsbiopsier og laboratorieparametre bør følges nøye.

De fleste pasienter som fikk 2 mg Rapamune 4 timer etter ciklosporin hadde fullblodkonsentrasjoner (minimumskonsentrasjoner mellom to doser) av sirolimus i ønsket område: 4-12 ng/ml (uttrykt som kromatografisk assay-verdier). Optimal behandling krever terapeutisk monitorering av legemiddelkonsentrasjonen hos alle pasienter.

Optimalt bør justeringer i Rapamunedosering baseres på mer enn en enkel måling av minimumskonsentrasjon mellom to doser, utført mer enn 5 dager etter forrige dosejustering.

Pasientene kan bytte behandling fra Rapamune mikstur, oppløsning til tablettformuleringen på mg pr. mg basis. Det anbefales at en minimumskonsentrasjon mellom to doser tas 1-2 uker etter behandlingsbytte av formulering eller tablettstyrke for å verifisere at minimumskonsentrasjonene mellom to doser er innenfor det anbefalte området.

Etter seponering av ciklosporinbehandling, anbefales en minimumskonsentrasjon mellom to doser på 12-20 ng/ml (kromatografisk assay). Ciklosporin hemmer metabolismen av sirolimus, og sirolimusnivåene vil følgelig avta når ciklosporin seponeres hvis ikke sirolimusdosen økes. Sirolimusdosen vil i gjennomsnitt måtte firedobles for å korrigere for både fravær av farmakokinetiske interaksjoner (dobbel økning) og det økte immunsuppressive behovet i fravær av ciklosporin (dobbel økning). Sirolimusdosen bør økes i en takt som tilsvare eliminasjonshastigheten for ciklosporin.

Hvis ytterligere dosejustering(er) er nødvendig ved vedlikeholdsbehandling (etter seponering av ciklosporin), kan disse justeringene hos de fleste pasienter baseres på det enkle forholdet: ny Rapamunedose = nåværende dose x (ønsket konsentrasjon / nåværende konsentrasjon). En bolusdose bør vurderes i tillegg til en ny vedlikeholdsdose når det er nødvendig å øke minimumskonsentrasjon for sirolimus kraftig: Rapamune bolusdose = 3 x (ny vedlikeholdsdose - nåværende vedlikeholdsdose). Maksimal administrert daglig Rapamunedose skal ikke overskride 40 mg. Hvis en estimert daglig dose overskrider 40 mg pga. tillegg av bolusdose, skal bolusdosen administreres over to dager. Sirolimus minimumskonsentrasjoner skal overvåkes i minst 3 til 4 dager etter en bolusdose.

Den anbefalte 24-timer minimumskonsentrasjonsnivåene for sirolimus er basert på kromatografiske metoder. Flere testmetoder er brukt for å måle fullblodskonsentrasjonene av sirolimus. I klinisk praksis måles per i dag fullblodskonsentrasjonene av sirolimus både ved kromatografiske og immunoassay-metoder. Konsentrasjonsverdiene som oppnås med disse ulike metodene er ikke byttbare. Alle sirolimuskonsentrasjonene som er oppgitt i preparatmtalen ble enten målt ved bruk av kromatografiske metoder eller er omregnet til ekvivalenter i forhold til kromatografiske metoder. Justeringer av dosen for å oppnå sirolimuskonsentrasjoner i ønsket område bør gjøres med hensyn til samme-bestemmelsesmetode som ble brukt til å bestemme sirolimus minimumskonsentrasjoner mellom to doser. Siden resultatene både er assay- og laboratorieavhengige, samt at de også kan forandre seg med tiden, må justeringer av det terapeutiske målområdet gjøres med detaljert kunnskap om det spesifikke assay som brukes. Leger bør derfor være kontinuerlig informert om hvordan konsentrasjonsbestemmelsen av sirolimus utføres og hvilken metode som brukes lokalt, av de ansvarlige representantene fra dette laboratoriet.

Spesielle populasjoner

Farget/mørkhudet populasjon

Det finnes begrenset informasjon som indikerer at fargede/mørkhudede nyretransplanterte pasienter (spesielt afroamerikanere) trenger høyere dose og minimumsblodkonsentrasjonsnivåer mellom to doser av sirolimus for å oppnå samme effekt som pasienter med lys hud. På det nåværende tidspunkt er effekt og sikkerhetsdata for begrenset til å kunne gi spesifikke anbefalinger for bruk av sirolimus til mørkhudede pasienter.

Eldre

I kliniske studier med Rapamune ble det ikke inkludert et tilstrekkelig antall pasienter over 65 år til å kunne bestemme om disse responderer forskjellig fra yngre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Clearance av sirolimus kan bli redusert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er det anbefalt at vedlikeholdsdosen av Rapamune reduseres med ca 50 %.

Det anbefales at sirolimus-minimumskonsentrasjonene i fullblod mellom to doser overvåkes nøye hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se *Terapeutisk legemiddelmonitorering og dosejustering*). Det er ikke nødvendig å endre startdosen av Rapamune.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør monitorering, etter dosejustering eller etter bolusdose, utføres hver 5.-7. dag inntil 3 etterfølgende minimumsnivåer har vist stabile konsentrasjoner av sirolimus grunnet forsinkelsen i å oppnå steady-state på grunn av forlenget halveringstid.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Rapamune hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Rapamune er kun til oral bruk.

For å redusere variabiliteten bør Rapamune tas konsekvent enten med eller uten mat.

Grapefruktjuice bør unngås (se pkt. 4.5).

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Rapamune mikstur, oppløsning inneholder soyaolje. Pasienter som er allergiske overfor peanøtter eller soya skal ikke bruke dette legemidlet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Rapamune er ikke tilstrekkelig studert hos pasienter med høy immunologisk risiko, og derfor er bruk ikke anbefalt til denne pasientgruppen (se pkt. 5.1).

Hos pasienter med forsinket transplantatfunksjon kan sirolimus forsinke bedring av nyrefunksjon.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, angioødem, eksfoliativ dermatitt og overfølsomhetsvaskulitt, har blitt satt i sammenheng med administrasjon av sirolimus (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk

Andre immunsuppressiva:

I kliniske studier har sirolimus blitt administrert samtidig med følgende stoffer: takrolimus, ciklosporin, azatioprin, mykofenolatmofetil, kortikosteroider og cytotoxiske antistoffer. Det er ikke gjort omfattende studier med sirolimus i kombinasjon med andre immunsuppressive midler.

Nyrefunksjonen bør overvåkes ved samtidig administrasjon av Rapamune og ciklosporin. Hos pasienter med forhøyede serumkreatininnivåer bør egnet justering av immunsuppressiv behandling overveies. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrasjon av andre midler som er kjent for å ha en skadelig effekt på nyrefunksjonen.

Pasienter behandlet med ciklosporin og Rapamune i mer enn 3 måneder hadde høyere serumkreatininnivåer og lavere kalkulert glomerulærfiltrasjon enn pasienter i en kontrollgruppe som ble behandlet med ciklosporin og placebo eller azatioprin. Hos pasienter hvor ciklosporin-behandlingen kunne seponeres, var serumkreatininnivåene lavere, den beregnede glomerulær filtrasjonen høyere og insidens for maligne tilstander lavere enn hos pasienter som fortsatte på ciklosporin. Vedvarende samtidig administrasjon av ciklosporin og Rapamune som vedlikeholdsbehandling, kan ikke anbefales.

Basert på informasjon fra senere kliniske studier anbefales ikke bruk av Rapamune, mykofenolatmofetil og kortikosteroider i kombinasjon med induksjon av IL-2 reseptor antistoff (IL2R Ab) hos *de novo* nyretransplanterte pasienter (se pkt. 5.1).

Periodevis kvantitativ monitorering av proteinutskillelse i urin er anbefalt. I en studie som evaluerte bytte fra kalsinevrinhemmere til Rapamune hos nyretransplanterte pasienter på vedlikeholdsbehandling, ble økt proteinutskillelse i urin vanligvis observert fra 6 til 24 måneder etter bytte til Rapamune (se pkt. 5.1). Nyoppstått nefrose (nefrotisk syndrom) ble også rapportert hos 2 % av pasientene i studien (se pkt. 4.8). Basert på informasjon fra en åpen randomisert studie hos nyretransplanterte pasienter som stod på vedlikeholdsbehandling, ble bytte fra kalsinevrinhemmeren takrolimus til Rapamune forbundet med en ugunstig sikkerhetsprofil uten effekt/nytte. Et slikt bytte anbefales derfor ikke (se pkt. 5.1).

Samtidig bruk av Rapamune og kalsinevrinhemmer kan øke risikoen for kalsinevrinhemmer indusert hemolytisk uremisk syndrom/trombotisk trombocytopenisk purpura/trombotisk mikroangiopati (HUS/TTP/TMA).

HMG-CoA reduktasehemmere

Samtidig administrasjon av Rapamune og HMG-CoA reduktasehemmere og/eller fibrater ble godt tolerert i kliniske studier. Under behandling med Rapamune med eller uten CsA bør pasienter overvåkes for forhøyede lipider og pasienter som får HMG-CoA reduktasehemmer og/eller fibrat bør overvåkes for utvikling av rabdomyolyse og andre bivirkninger som beskrevet i de respektive preparatomtalene for disse stoffene.

Cytokrom P450 isozymer

Samtidig administrasjon av sirolimus og sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin eller klaritromycin) eller CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, rifabutin) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Angioødem

Samtidig administrasjon av Rapamune og angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere har ført til angionevrotisk ødem-lignende reaksjoner. Forhøyede sirolimusnivåer, for eksempel pga. interaksjon med sterke CYP3A4-hemmere (med/uten samtidige ACE-hemmere), kan også forsterke angioødem (se pkt. 4.5). I enkelte tilfeller har angioødemet forsvunnet ved seponering eller dosereduksjon av Rapamune.

Økt forekomst av biopsibekreftet akutt reaksjon (BCAR) har blitt observert ved bruk av sirolimus samtidig med ACE-hemmere (se pkt. 5.1). Pasienter som får sirolimus må overvåkes nøye hvis de tar ACE-hemmere samtidig.

Vaksinasjon

Immunsuppressiva kan påvirke vaksinasjonsresponsen. Ved behandling med immunsuppressiva, inkludert Rapamune, kan en vaksinasjon være mindre effektiv. Bruk av levende vaksiner bør unngås ved behandling med Rapamune.

Malignitet

Økt risiko for infeksjoner og eventuell utvikling av lymfomer og annen malign sykdom, spesielt i hud, kan forårsakes av immunsuppresjon (se pkt. 4.8). Som vanlig for pasienter med økt risiko for hudkreft, skal eksponeringen for sollys og ultrafiolett (UV) lys begrenses ved å benytte beskyttende klær og solkrem med høy faktor.

Infeksjoner

For kraftig immunsuppresjon kan også øke risikoen for infeksjoner inkludert opportunistiske infeksjoner (bakterielle, sopp, virus og protozo), infeksjoner med dødelig utgang og sepsis.

BK-virusassosiert nefropati og JC-virusassosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blant disse infeksjonene. Disse infeksjonene er ofte relatert til stor, total immunsuppressiv belastning som kan medføre alvorlige eller fatale tilstander som legene bør vurdere ved differensialdiagnose hos immunosupprimerte pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer.

Tilfeller av *Pneumocystis carinii* pneumoni har blitt rapportert hos pasienter som ikke mottok antimikrobiell profylakse. Derfor bør antimikrobiell profylakse mot *Pneumocystis carinii* pneumoni gis de første 12 månedene etter transplantasjonen.

Cytomegalovirus (CMV) profylakse anbefales i 3 måneder etter transplantasjon, særlig hos pasienter som har økt risiko for CMV sykdom.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er det anbefalt at minimumskonsentrasjoner av sirolimus i fullblod mellom to doser overvåkes nøye. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er det anbefalt å redusere vedlikeholdsdosen med 50 % på bakgrunn av redusert clearance (se pkt. 4.2 og 5.2). Siden halveringstiden er forlenget hos disse pasientene, bør en terapeutisk legemiddel-monitorering etter en bolusdose eller etter en forandring i dose utføres for en forlenget periode inntil stabile konsentrasjoner oppnås (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lever- og lungetransplanterte pasienter

Sikkerhet og effekt av Rapamune som immunsuppressiv behandling, er ikke klarlagt hos lever- og lungetransplanterte pasienter og er av den grunn ikke anbefalt.

I to kliniske studier hos *de novo* levertransplanterte mottakere, var bruken av sirolimus pluss ciklosporin eller takrolimus assosiert med en økning i hepatisk arterietrombose, hvorav de fleste tilfellene førte til organavstøtning eller død.

En klinisk studie hos levertransplanterte pasienter som enten ble randomisert til å bytte fra et kalsinevrinhemmer (CNI)-basert regime til et sirolimus-basert regime eller til å fortsette med et CNI-basert regime 6-144 måneder etter levertransplantasjon, mislyktes med å vise overlegen GFR ved 12 måneder justert i forhold til utgangspunktet (henholdsvis -4,45 ml/min og -3,07 ml/min). Studien mislyktes også med å vise at hastigheten av kombinert organavstøtning, manglende overlevelsesdata eller død i gruppen som hadde byttet til sirolimus ikke var dårligere sammenlignet med gruppen som fortsatte med CNI. Antall dødsfall var større hos gruppen som hadde byttet til sirolimus enn hos gruppen som fortsatte med CNI, selv om antallet ikke var signifikant forskjellig. Antallet som avbrøt studien prematurt, bivirkninger generelt (og spesielt infeksjoner) og biopsi-påvist akutt avstøtning av lever ved 12 måneder, var alle signifikant større hos gruppen som hadde byttet til sirolimus sammenlignet med gruppen som fortsatte med CNI.

Tilfeller av bronkiale anastomoserupturer, de fleste fatale, har blitt rapportert hos *de novo* lungetransplanterte pasienter når sirolimus har blitt brukt som en del av en immunsuppressiv behandling.

Systemiske effekter

Det har vært rapporter om nedsatt eller forsinket sårheling hos pasienter som bruker Rapamune, inkludert lymfocele og sårdehiscens. Pasienter med kroppsmasseindeks (BMI) større enn 30 kg/m² kan ha økt risiko for unormal sårheling basert på data fra medisinsk litteratur.

Det har også vært rapporter om væskeakkumulasjon, inkludert perifert ødem, lymfødem, pleuraeffusjon og perikardiale effusjoner (inkludert hemodynamisk signifikante effusjoner hos barn og voksne) hos pasienter som bruker Rapamune.

Bruk av Rapamune hos nyretransplanterte pasienter kan medføre økt nivå av kolesterol og triglyserider i serum. Dette kan kreve behandling. Pasienter som gis Rapamune, bør ved hjelp av laborietester, overvåkes for hyperlipidemi, og dersom dette oppdages bør følgende tiltak som diett, trening og lipidsenkende midler igangsettes. Før en setter igang med immunsuppressiv behandling som inkluderer Rapamune, bør risiko/nytte overveies hos pasienter med stadfestet hyperlipidemi. På samme måte bør risiko/nytte av videre Rapamune-behandling revurderes hos pasienter med alvorlig refraktær hyperlipidemi.

Etanol

Dette legemidlet inneholder opp til 2,5 vol % etanol (alkohol). En bolusdose på 6 mg inneholder opp til 150 mg alkohol, tilsvarende 3 ml øl eller 1,25 ml vin. Denne dosen kan være skadelig for personer som har alkoholproblemer og bør tas hensyn til hos gravide eller ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Vedlikeholdsdoser på 4 mg eller mindre inneholder små mengder etanol (100 mg eller mindre) som sannsynligvis er for små til å være skadelige.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sirolimus blir i stor grad metabolisert av isoenzymet CYP3A4 i tarmveggen og leveren. Sirolimus er også et substrat for "multidrug effluks pumpen", P-glykoprotein (P-gp) lokalisert i tynntarmen. Av den

grunn kan absorpsjonen og den påfølgende eliminasjonen av sirolimus influeres av stoffer som påvirker disse proteinene. Hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin eller klaritromycin) reduserer metabolismen av sirolimus og øker sirolimus-konsentrasjonen. Indusere av CYP3A4 (f.eks. rifampicin, rifabutin) øker metabolismen av sirolimus og reduserer sirolimuskonsentrasjonen. Samtidig administrasjon av sirolimus og sterke CYP3A4-hemmere eller -indusere anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Rifampicin (CYP3A4 induser):

Gjentatt administrasjon av rifampicin reduserte konsentrasjonen av sirolimus i fullblod etter én dose av 10 mg Rapamune mikstur. Rifampicin økte clearance av sirolimus ca. 5,5-ganger og senket AUC og C_{max} med henholdsvis ca. 82 % og 71 %. Samtidig administrasjon av sirolimus og rifampicin anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Ketokonazol (CYP3A4 hemmer):

Gjentatt administrasjon av ketokonazol påvirket signifikant absorpsjonshastigheten og absorpsjonsgraden, samt eksponering av sirolimus fra Rapamune mikstur, oppløsning, noe som vises som økning i sirolimus C_{max} , t_{max} og AUC på henholdsvis 4,4, 1,4, og 10,9 ganger. Samtidig administrasjon av sirolimus og ketokonazol anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Vorikonazol (CYP3A4 hemmer):

Det er rapportert at samtidig administrasjon av sirolimus (2 mg enkel dose) og gjentatte doser av oral vorikonazol (400 mg hver 12. time første dag, deretter 100 mg hver 12. time i åtte dager) hos friske frivillige har økt C_{max} og AUC for sirolimus henholdsvis 7 og 11 ganger gjennomsnittlig. Samtidig administrasjon av sirolimus og vorikonazol anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 hemmer):

Biotilgjengelighet av sirolimus ble signifikant påvirket ved samtidig peroral administrering av 10 mg Rapamune mikstur og 120 mg diltiazem. Sirolimus C_{max} , t_{max} og AUC økte henholdsvis 1,4, 1,3 og 1,6 ganger. Sirolimus påvirket verken farmakokinetikken til diltiazem eller dets metabolitter desacetyl-diltiazem og desmetyldiltiazem. Hvis diltiazem gis, bør blodkonsentrasjonen av sirolimus monitoreres, og om nødvendig kan dosen justeres.

Verapamil (CYP3A4 hemmer):

Gjentatt administrasjon av verapamil og sirolimus mikstur, oppløsning påvirket absorpsjonshastighet og absorpsjonsgrad i signifikant grad for begge legemidler. Fullblod C_{max} , t_{max} og AUC for sirolimus økte henholdsvis 2,3, 1,1 og 2,2 ganger. Plasma S(-) verapamil C_{max} og AUC økte begge 1,5 ganger, og t_{max} sank med 24 %. Sirolimuskonsentrasjonen bør overvåkes, og passende dosereduksjoner for begge legemidler bør vurderes.

Erytromycin (CYP3A4 hemmer):

Gjentatt administrasjon av erytromycin og sirolimus mikstur, oppløsning økte absorpsjonshastighet og absorpsjonsgrad i signifikant grad for begge legemidler. Fullblod C_{max} , t_{max} og AUC for sirolimus økte henholdsvis 4,4, 1,4 og 4,2 ganger. C_{max} , t_{max} og AUC for plasmaerytromycinfribase økte henholdsvis 1,6, 1,3 og 1,7 ganger. Sirolimuskonsentrasjonen bør overvåkes, og passende dosereduksjoner for begge legemidler bør vurderes.

Ciklosporin (CYP3A4 substrat):

Ciklosporin A (CsA) økte absorpsjonshastighet og absorpsjonsgraden av sirolimus signifikant. Sirolimus administrert samtidig med (5 mg), 2 timer etter (5 mg) og 4 timer etter (10 mg) ciklosporin A (300 mg) resulterte i at AUC økte med henholdsvis ca. 183 %, 141 % og 80 %. Effekten av CsA ble

også reflektert i økte C_{max} - og t_{max} -verdier for sirolimus. C_{max} og AUC for sirolimus ble ikke påvirket når sirolimus ble gitt 2 timer før administrasjon av CsA. Sirolimus gitt som enkeltdose hos friske frivillige påvirket ikke ciklosporins (mikroemulsjon) farmakokinetikk når legemidlene ble gitt samtidig eller med 4 timers mellomrom. Det anbefales at Rapamune gis 4 timer etter ciklosporin (mikroemulsjon).

Perorale prevensjonsmidler:

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ble observert mellom Rapamune mikstur, oppløsning og 0,3 mg norgestrel/0,03 mg etinyløstradiol. Selv om resultatene fra en enkeltdose legemiddelinteraksjonsstudie med et peroralt prevensjonsmiddel antyder fravær av farmakokinetisk interaksjon, kan en ikke ekskludere muligheten for forandringer i farmakokinetikken ved langtidsbehandling med Rapamune, som kan påvirke effekten av det perorale prevensjonsmidlet.

Andre mulige interaksjoner:

Hemmere av CYP3A4 kan redusere metabolismen av sirolimus og øke sirolimusnivået i blodet. Slike hemmere kan inkludere visse antimykotiske midler (eks. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol) visse antibiotika (eks. troleandomycin, telitromycin, klaritromycin), visse proteasehemmere (eks. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir) nikardipin, bromokriptin, cimetidin og danazol.

Indusere av CYP3A4 kan øke metaboliseringen av sirolimus og senke sirolimus nivåer i blod (f.eks. Johannesurt (*Hypericum perforatum*); antikonvulsiva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin).

Selv om sirolimus hemmer human lever mikrosomal cytokrom P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 *in vitro*, forventes det ikke at virkestoffet hemmer aktiviteten til disse isoenzymene *in vivo* siden konsentrasjonen av sirolimus som er nødvendig for å gi hemming, er mye høyere enn blodkonsentrasjonene observert hos pasienter som mottar terapeutiske doser av Rapamune. Hemmere av P-gp kan senke effluks av sirolimus fra intestinalceller og øke sirolimusnivå.

Grapefruktjuice påvirker CYP3A4-mediert metabolisme og bør derfor unngås.

Farmakokinetiske interaksjoner kan ses for gastrointestinale prokinetika som f.eks. cisaprid og metoklopramid.

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom sirolimus og følgende substanser: Aciklovir, atorvastatin, digoksin, glibenklamid, metylprednisolon, nifedipin, prednisolon og trimetoprim/sulfametoksazol.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Sikkert prevensjonsmiddel må benyttes under behandling med Rapamune og i 12 uker etter seponering (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av sirolimus hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den eventuelle risikoen for mennesker er ukjent. Rapamune bør derfor ikke brukes under graviditet dersom det ikke er strengt nødvendig. Sikkert prevensjonsmiddel må benyttes under behandling med Rapamune og i 12 uker etter seponering.

Amming

Etter administrering av radioaktivt merket sirolimus, utskilles radioaktivitet i melk hos diegivende rotter. Det er ukjent om sirolimus utskilles i morsmelk hos mennesker. Amming bør avbrytes under behandling med Rapamune, fordi sirolimus har potensiale til å forårsake bivirkninger hos barn som ammes.

Fertilitet

Svekkelse av spermparametre har blitt observert blant noen pasienter behandlet med Rapamune. Disse effektene har vært reversible ved seponering av Rapamune i de fleste tilfeller (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rapamune har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke utført studier på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene (oppstår hos > 10 % av pasientene) er trombocytopeni, anemi, pyreksi, hypertensjon, hypokalemi, hypofosfatemi, urinveisinfeksjon, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypertriglyseridemi, buksmerter, lymfocele, perifert ødem, artralgi, kviser, diaré, smerte, konstipasjon, kvalme, hodepine, økt blodkonsentrasjon av kreatinin og økt blodkonsentrasjon av laktatdehydrogenase (LDH).

Forekomsten av enhver bivirkning kan øke i takt med økningen i sirolimus minimumskonsentrasjoner mellom to doser.

Den nedenstående oversikten over bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring.

Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger presentert etter frekvensoverskrifter (antall pasienter som er forventet å få reaksjonen), ved hjelp av følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De fleste pasientene sto på behandling med immunsuppressiva som inkluderte Rapamune i kombinasjon med andre immunsuppressive midler.

Organklasse system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni Soppinfeksjon Virusinfeksjon Bakterieinfeksjon Herpes simplex-	Sepsis Pyelonefritt Cytomegalovirusinfeksjon Herpes zoster forårsaket av varicella	<i>Clostridium difficile</i> -kolitt Mykobakterieinfeksjon (inkludert tuberkulose) Epstein-Barr-		

Organklasse system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
	infeksjon Urinveis- infeksjon	zoster-viruset	virusinfeksjon		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Ikke-melanom hudkreft*	Lymfom* Malignt melanom* Post-transplantasjon lymfo-proliferativt syndrom		Nevro-endokrint hudkarsinom*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombo-cytopeni Anemi Leukopeni	Hemolytisk uremisk syndrom Nøytropeni	Pancytopeni Trombotisk trombocytopenisk purpura		
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert angioødem, anafylaktisk reaksjon og anafylaktoid reaksjon)			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi Hypofosfatemi Hyperlipidemi (inkludert hyperkolesterolemi) Hyperglykemi Hypertriglyseridemi Diabetes mellitus				
Nevrologiske sykdommer	Hodepine				Posterior reversibelt encefalopati syndrom
Hjertesykdommer	Takykardi	Perikardial effusjon			
Karsykdommer	Hypertensjon Lymfocele	Venetrombose (inkludert dyp venetrombose)	Lymfødem		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Pulmonær emboli Pneumoni* Pleuraeffusjon Epistakse	Pulmonær blødning	Alveolær proteinose	

Organklasse system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Gastro-intestinale sykdommer	Buksmerter Konstipasjon Diaré Kvalme	Pankreatitt Stomatitt Ascites			
Sykdommer i lever og galleveier			Leversvikt*		
Hud -og underhuds-sykdommer	Utslett Kviser		Eksfoliativ dermatitt	Overfølsomhet s-vaskulitt	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Osteonekrose			
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri		Nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4) Fokal segmental glomerulosklerose*		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer	Menstruasjonsforstyrrelser (inkl. amenoré og menoragi)	Cyster på eggstokkene			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ødem Perifert ødem Feber Smerter Svekket tilheling*				
Undersøkelser	Økt blodkonsentrasjon av laktatdehydrogenase Økt blodkonsentrasjon av kreatinin Unormale leverfunksjonstester (inkludert økt alaninamino-transferase og økt aspartatamino-transferase)				

* Se avsnitt under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunsuppresjon øker risikoen for utvikling av lymfom og andre maligniteter, spesielt i huden (se pkt. 4.4).

Tilfeller av både BK-virusassosiert nefropati og JC-virusassosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter behandlet med immunsuppressiva, inkludert Rapamune.

Hepatotoksisitet er rapportert. Risikoen kan øke i takt med økningen i sirolimus minimumskonsentrasjoner mellom to doser. Sjeldne tilfeller av fatal hepatisk nekrose er rapportert for økte sirolimus minimumskonsentrasjoner mellom to doser.

Hos pasienter som får immunsuppressiv behandling, inkludert sirolimus, har det forekommet tilfeller av interstitiell lungesykdom (inkludert pneumoni og mindre hyppig bronchiolitis obliterans organisert pneumoni (BOOP) og pulmonal fibrose), noen fatale, uten identifisert infeksiøs etiologi. I noen tilfeller har den interstitielle lungesykdommen gått tilbake etter seponering eller dosereduksjon av Rapamune. Risikoen kan øke når sirolimus minimumskonsentrasjonene mellom to doser stiger.

Det er rapportert om svekket tilheling etter transplantasjonskirurgi, inkludert fascial dehiscens, incisjonshernie og anastomotisk disruptio (f.eks. sår, vaskulær, luftveier, ureterisk, biliær).

Svekkelse av spermparametre har blitt observert blant noen pasienter behandlet med Rapamune. Disse effektene har vært reversible ved seponering av Rapamune i de fleste tilfeller (se pkt. 5.3).

Hos pasienter med forsinket transplantatfunksjon kan sirolimus forsinke bedring av nyrefunksjon.

Samtidig bruk av sirolimus og kalsinevrinhemmer kan øke risikoen for kalsinevrinhemmerindusert HUS/TTP/TMA.

Fokal segmental glomerulosklerose har blitt rapportert.

Det har også vært rapporter om væskeakkumulasjon, inkludert perifert ødem, lymfødem, pleuraeffusjon og perikardiale effusjoner (inkludert hemodynamisk signifikante effusjoner hos barn og voksne) hos pasienter som bruker Rapamune.

I en studie som vurderte sikkerhet og effekt ved overgang fra calcineurinhemmere til sirolimus (ønsket nivå 12-20 ng/ml) som vedlikeholdsbehandling hos nyretransplanterte pasienter, ble inklusjonen stoppet for pasienter (n=90) med baseline glomerulærfiltrasjonshastighet under 40 ml/min (se pkt. 5.1). Denne behandlingsarmen hadde økt hyppighet av alvorlige bivirkninger ("SAEs"), inkludert pneumoni, organfrastøtning ("acute rejection" og "graft loss") og død (n=60, mediantid etter transplantasjon 36 måneder).

Cyster på eggstokkene og menstruasjonsforstyrrelser (inkludert amenoré og menoragi) har blitt rapportert. Pasienter med symptomatiske cyster på eggstokkene bør bli henvist for videre utredning. Forekomsten av cyster på eggstokkene kan være høyere hos premenopausale kvinner sammenlignet med postmenopausale kvinner. I noen tilfeller har cystene på eggstokkene og menstruasjonsforstyrrelsene gått tilbake ved seponering av Rapamune.

Pediatrik populasjon

Kontrollerte kliniske studier med dosering tilsvarende den nåværende indikasjon for bruk av Rapamune hos voksne er ikke blitt utført hos barn eller ungdom (under 18 år).

Sikkerheten ble vurdert i en kontrollert klinisk studie som inkluderte nyretransplanterte pasienter under 18 år med høy-immunologisk risiko, definert som en anamnese med en eller flere akutte episoder av reaksjon av allotransplantat og/eller funn av kronisk allotransplantat nefropati ved nyrebiopsi (se pkt. 5.1). Bruk av Rapamune i kombinasjon med kalsinevrinhemmere og kortikosteroider var forbundet med en økt risiko for forringelse av nyrefunksjon, serumlipid-abnormaliteter (inkludert, men ikke begrenset til økte nivåer av serumtriglyserider og kolesterol) og urinveisinfeksjoner. Det studerte behandlingsregimet (kontinuerlig bruk av Rapamune i kombinasjon med en kalsinevrinhemmer) er ikke indisert for voksne eller pediatriske pasienter (se pkt. 4.1).

En annen studie som inkluderte nyretransplanterte pasienter 20 år og yngre, var ment å vurdere sikkerheten av en progressiv seponering av kortikosteroider (start seks måneder etter transplantasjon) fra et immunosuppressivt regime initiert ved transplantasjon som inkluderte fullstendig dose immunosuppresjon med både Rapamune og en kalsinevrinhemmer i kombinasjon med basiliksimab-induksjon. Av 274 inkluderte pasienter, utviklet 19 (6,9 %) post-transplantasjon lymfoproliferativt syndrom (PTLD). Blant 89 pasienter kjent som Epstein-Barr-virus- (EBV)-seronegative før transplantasjonen, utviklet 13 (15,6%) PTLD. Alle pasientene som utviklet PTLD var under 18 år.

Det foreligger ikke tilstrekkelig erfaring til å anbefale bruk av Rapamune til barn og ungdom (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Per i dag er det minimal erfaring med overdosering. En pasient opplevde en episode med atrieflimmer etter inntak av 150 mg Rapamune. Bivirkningene ved overdose er hovedsaklig de samme som de angitt under pkt. 4.8. Generell symptomatisk behandling bør iverksettes ved alle tilfeller av overdosering. På grunn av dårlig vannløselighet og høy affinitet til erytrocytter og plasmaproteiner, antas det at Rapamune ikke fjernes fra blodbanen ved hemodialyse i særlig stor grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunosuppressiva, selektive immunosuppressiva, ATC-kode: L04A A10.

Sirolimus hemmer T-celleaktivering. Hemmingen er induert ved hovedsakelig å blokkere kalsium-avhengig og kalsiumuavhengig intracellulær signaltransduksjon. Studier viste at dens effekter er medierte via en mekanisme som er forskjellig fra ciklosporin, takrolimus og andre immunosuppressive midler. Eksperimentelle funn indikerer at sirolimus binder seg til det spesifikke cytosol-proteinet FKPB-12, og at FKPB 12-sirolimus komplekset inhiberer aktiveringen av mammalsk "Target Of Rapamycin" (mTOR), en essensiell kinase for cellyklusprogresjon. Inhiberingen av mTOR resulterer i blokade av flere spesifikke signaltransduksjonsveier. Nettoresultatet er inhibering av lymfocytaktivering, som igjen fører til immunosuppresjon.

Hos dyr har sirolimus en direkte effekt på T- og B-celleaktivering og undertrykker immunmedierte reaksjoner som allograf reaksjon.

Kliniske studier

Pasienter med lav til moderat immunologisk risiko ble studert i en fase 3 ciklosporin-eliminering-Rapamune vedlikeholdsbehandlingsstudie. Utprøvingen inkluderte pasienter som hadde fått allogeneisk-nyretransplantat fra avdød eller levende donor. I tillegg ble retransplanterte mottagere hvor tidligere transplantater hadde overlevd i minst 6 måneder, inkludert. Ciklosporin ble ikke seponert hos pasienter som fikk akutte Banff grad 3 avstøtningsreaksjoner. Pasienter som var dialyseavhengige, som hadde serumkreatinin større enn 400 $\mu\text{mol/l}$ eller som hadde utilstrekkelig nyrefunksjon til å tåle seponering av ciklosporin ble heller ikke seponert. Pasienter med høy immunologisk risiko for å miste transplantatet ble ikke studert i stort nok antall i ciklosporin eliminering-Rapamune vedlikeholdsbehandlingsstudier, og denne behandlingen er ikke anbefalt for disse pasientene.

Ved 12, 24 og 36 måneder var transplantat- og pasientoverlevelse lik for begge grupper. Ved 48 måneder var det en statistisk signifikant forskjell på transplantatoverlevelse til fordel for gruppen med Rapamune etter ciklosporin-eliminering, sammenlignet med Rapamune med ciklosporin behandlingsgruppen (med og uten tap til oppfølging). Det var en signifikant større andel biopsiverifisert første avstøtning i ciklosporin-elimineringgruppen sammenlignet med ciklosporin vedlikeholdsgruppen gjennom perioden etter randomisering til 12 måneder (henholdsvis 9,8 % mot 4,2 %). Deretter var det ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene.

Gjennomsnittlig beregnet glomerulusfiltrasjon (GFR) ved 12, 24, 36, 48 og 60 måneder var signifikant høyere hos pasienter som fikk Rapamune etter ciklosporin-eliminering enn for de i behandlingsgruppen med Rapamune og ciklosporin. Basert på analysen av data fra 36 måneder og videre, som viste økende forskjell mellom transplantatoverlevelse og nyrefunksjon i tillegg til signifikant lavere blodtrykk i ciklosporin-elimineringgruppen, ble det bestemt å avslutte pasienter fra Rapamune og ciklosporin gruppen. Ved 60 måneder var insidensen av ikke-hud malignitet signifikant høyere i kohorten som fortsatte på ciklosporin sammenlignet med kohorten som fikk seponert ciklosporin (henholdsvis 8,4 % mot 3,8 %). For hudkarsinom var median tid til første forekomst signifikant lengre for ciklosporin-elimineringgruppen.

Sikkerhet og effekt ved bytte fra kalsinevrinhemmere til Rapamune hos nyretransplanterte pasienter på vedlikeholdsbehandling (6-120 måneder etter transplantasjon), ble vurdert i en randomisert, multisenter, kontrollert studie, stratifisert ved beregnet GFR ved utgangsverdi (20-40 ml/min mot over 40 ml/min). Samtidige immunsuppressive midler inkluderte mykofenolatmofetil, azatioprin og kortikosteroider. Inkludering i pasientstratum med beregnet utgangsverdi på GFR under 40 ml/min ble stoppet på grunn av en skjevhet i uønskede hendelser (se pkt. 4.8).

I pasientgruppen med beregnet utgangsverdi på GFR over 40 ml/min ble ikke nyrefunksjonen generelt bedret. Andelen med akutt avstøtning, tap av transplantat og død var lik ved 1 og 2 år. Spontane bivirkninger knyttet til behandlingen oppsto oftere i de første 6 månedene etter skiftet til Rapamune. I gruppen med beregnet utgangsverdi på GFR over 40 ml/min var gjennomsnittlig og median protein-kreatinin-ratio signifikant høyere i Rapamune-byttegruppen sammenlignet med kalsinevrinhemmer vedlikeholdsgruppen ved 24 måneder (se pkt. 4.4). Nyoppstått nefrose (nefrotisk syndrom) ble også rapportert (se pkt. 4.8).

Ved 2 år var andelen av ikke-melanom hudmalignitet signifikant lavere i Rapamune-byttegruppen sammenlignet med gruppen som fortsatte behandling med kalsinevrinhemmere (1,8 % og 6,9 %). I en undergruppe av pasienter med GFR utgangsverdi over 40 ml/min og normal utskillelse av protein i urin ble GFR beregnet å være høyere ved 1 og 2 år hos pasienter som byttet til Rapamune enn for den tilsvarende undergruppen pasienter på vedlikeholdsbehandling med kalsinevrinhemmer. Andelen med akutt avstøtning, tap av transplantat og død var lik, men utskillelse av protein i urin var økt i Rapamune-armen av denne undergruppen.

I en åpen, randomisert, komparativ multisenterstudie der nyretransplanterte pasienter enten ble byttet fra takrolimus til sirolimus 3 til 5 måneder etter transplantasjonen, eller fortsatte med takrolimus, var det ingen signifikant forskjell i nyrefunksjon etter 2 år. Det var flere bivirkninger (99,2 % vs. 91,1 %, $p=0,002^*$) og flere seponeringer av behandlingen pga. bivirkninger (26,7 % vs. 4,1 %, $p=0,001^*$) i

gruppen som byttet til sirolimus sammenlignet med takrolimusgruppen. Insidensen av biopsibekreftet akutt reaksjon var høyere ($p=0,020^*$) for pasienter i sirolimusgruppen (11; 8,4 %) sammenlignet med takrolimusgruppen (2; 1,6 %) i løpet av 2 år; de fleste reaksjonene hadde mild alvorlighetsgrad (8 av 9 [89 %] T-celle-BCAR, 2 av 4 [50 %] antistoffmediert BCAR) i sirolimusgruppen. Pasienter som både hadde antistoffmediert reaksjon og T-celle-mediert reaksjon i samme biopsi, ble telt én gang for hver kategori. Flere pasienter som byttet til sirolimus utviklet diabetes mellitus, definert ved 30 dager eller mer med kontinuerlig, eller minst 25 dager non stop (uten opphold), bruk av diabetesbehandling etter randomisering, fastende glukose ≥ 126 mg/dl eller ikke-fastende glukose ≥ 200 mg/dl etter randomisering (18,3 % versus 5,6 %, $p=0,025^*$). En lavere insidens av plateepitelkarsinom i huden ble observert i sirolimusgruppen (0 % versus 4,9 %). *NB: p-verdier ikke kontrollert for multipel testing.

I to kliniske multisenterstudier hadde *de novo* nyretransplanterte pasienter som ble behandlet med sirolimus, mykofenolatmofetil (MMF), kortikosteroider og en IL-2 reseptorantagonist, signifikant høyere andel akutt avstøtning og numerisk høyere forekomst av dødsfall sammenlignet med pasienter behandlet med en kalsinevrinhemmer, MMF, kortikosteroider og en IL-2 reseptorantagonist (se pkt. 4.4). Nyrefunksjon var ikke bedre i behandlingsarmen med *de novo* sirolimus uten en kalsinevrinhemmer. Et forkortet doseringsregime med daclizumab ble brukt i en av studiene.

I en randomisert sammenlignende studie av ramipril mot placebo for forebygging av proteinuri hos nyretransplanterte pasienter som byttet fra kalsinevrinhemmere til sirolimus, ble det observert en forskjell i antall pasienter med BCAR i løpet av 52 uker (henholdsvis 13 (9,5 %) mot 5 (3,2 %) $p = 0,073$). Pasienter som startet med 10 mg ramipril hadde en høyere forekomst av BCAR (15 %) sammenlignet med pasienter som startet med 5 mg ramipril (5 %). De fleste reaksjonene forekom innen de første seks månedene etter byttet og hadde mild alvorlighetsgrad. Ingen tap av transplantater ble rapportert under studien (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Rapamune ble vurdert i en kontrollert, klinisk studie over 36 måneder som inkluderte nyretransplanterte pasienter under 18 år med høy-immunologisk risiko, definert som en anamnese med en eller flere akutte episoder av reaksjon av allotransplantat og/eller funn av kronisk allotransplantatnefropati ved nyrebiopsi. Pasientene mottok enten Rapamune (ønsket sirolimuskonsentrasjon mellom 5 til 15 ng/ml) i kombinasjon med en kalsinevrinhemmer og kortikosteroider eller kalsinevrinhemmerbasert immunosuppresjon uten Rapamune. Rapamune-gruppen påviste ikke overlegenhet i forhold til kontrollgruppen, basert på første forekomst av biopsi-bekreftet akutt reaksjon, tap av transplantat eller død. Det forekom et dødsfall i hver gruppe. Bruk av Rapamune i kombinasjon med kalsinevrinhemmere og kortikosteroider var forbundet med en økt risiko for forringelse av nyrefunksjon, serumlipidabnormaliteter (inkludert, men ikke begrenset til økte nivåer av serumtriglyserider og kolesterol) og urinveisinfeksjoner (se pkt. 4.8).

I en pediatrik, klinisk transplantasjonsstudie ble en uakseptabelt høy frekvens av PTLD observert, når full dose Rapamune ble gitt til barn og ungdom i tillegg til full dose kalsinevrinhemmere med basiliksimab og kortikosteroider (se pkt. 4.8).

I en retrospektiv gjennomgang av hepatisk vene-okklusiv sykdom (VOD) hos pasienter som gjennomgikk myeloablative stamcelletransplantasjon mens de fikk syklofosfamid og total strålebehandling, ble det observert en høyere forekomst av hepatisk VOD hos pasienter som ble behandlet med Rapamune, spesielt ved samtidig bruk av metotreksat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Mikstur, oppløsning

Sirolimus absorberes raskt etter administrering av Rapamune mikstur, oppløsning, og maksimal konsentrasjon nås etter 1 time hos friske individer som mottar endoser, og etter 2 timer hos pasienter med stabil nyre-allotransplantat, som mottar flerdoser. Systemisk biotilgjengelighet av sirolimus i kombinasjon med samtidig administrering av ciklosporin (Sandimmun) er ca. 14 %. Ved gjentatt

dosering øker den gjennomsnittlige blodkonsentrasjonen av sirolimus til det tredobbelte. Den endelige halveringstiden hos stabile nyretransplanterte pasienter etter gjentatte perorale doser var 62 ± 16 timer. Den effektive halveringstiden er riktignok kortere og gjennomsnittlige steady-state konsentrasjoner ble oppnådd etter 5-7 dager. Et blod/plasma forhold (B/P) på 36 indikerer at sirolimus hovedsakelig finnes inne i blodcellene.

Sirolimus er et substrat både for cytokrom P-450 IIIA4 (CYP3A4) og P-glykoprotein. Sirolimus blir i stor grad metabolisert ved O-demetylering og/eller hydroksylering. Syv hovedmetabolitter inkludert hydroksyl, demetyl og hydroksydemetyl, er identifiserbar i fullblod. Sirolimus er hovedkomponenten i humant fullblod og bidrar til mer enn 90 % av den immunsuppressive aktiviteten. Etter administrering av en enkeltdose med [^{14}C] sirolimus til friske frivillige, ble størstedelen (91,1 %) av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces, og kun en mindre mengde (2,2 %) ble utskilt i urinen.

I kliniske studier med Rapamune ble det ikke inkludert et tilstrekkelig antall pasienter over 65 år for å bestemme om disse responderer forskjellig fra yngre pasienter. Hos 35 nyretransplanterte pasienter over 65 år tilsvarte sirolimus-minimumskonsentrasjonsdata mellom to doser de man hadde i den voksne populasjonen (n= 822) i alderen fra 18 til 65 år.

Hos barn i alder 5 til 11 år og 12 til 18 år i hemodialysebehandling (30 % til 50 % reduksjon i glomerulærfiltrasjonshastighet), var den gjennomsnittlige vektnormaliserte CL/F større hos yngre barn (580 ml/t/kg) enn hos eldre barn (450 ml/t/kg) sammenlignet med voksne (287 ml/t/kg). Det var en stor individuell variasjon innenfor aldersgruppene.

Hos pediatrike nyretransplanterte pasienter som også mottok ciklosporin og kortikosteroider, ble konsentrasjonene av sirolimus målt ved konsentrasjonskontrollerte studier. De ønskede minimumskonsentrasjonene i fullblod var 10-20 ng/ml. Ved steady-state mottok 8 barn i alderen 6-11 år gjennomsnittlig \pm SD doser på $1,75 \pm 0,71$ mg/dag ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) mens 14 ungdommer i alderen 12-18 år mottok gjennomsnittlig \pm SD doser på $2,79 \pm 1,25$ mg/dag ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). De yngre barna hadde en større vekt-normalisert CL/F (214 ml/h/kg) sammenlignet med ungdommene (136 ml/h/kg). Disse dataene indikerer at yngre barn kan behøve større kroppsvektjusterte doser enn ungdom og voksne for å oppnå samme konsentrasjoner. Utviklingen av slike spesifikke doseringsanbefalinger for barn krever imidlertid ytterligere data for en endelig bekreftelse.

Hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klassifisering A eller B) var gjennomsnittlig AUC og $t_{1/2}$ for sirolimus økt med henholdsvis 61 % og 43 %, og CL/F var redusert med 33 % sammenlignet med normale, friske personer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klassifisering C) var gjennomsnittlig AUC og $t_{1/2}$ økt med henholdsvis 210 % og 170 %, og CL/F var redusert med 67 % sammenlignet med normale, friske personer. De lengre halveringstider observert hos leversviktpasienter forsinker oppnåelse av steady-state.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Farmakokinetikken til sirolimus var meget lik i flere populasjoner med nyrefunksjon varierende fra normal til fraværende (dialysepasienter).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og med mulig relevans for klinisk bruk var som følger: cellevakuolisering av langerhanske øyer i pankreas, degenerering av testikeltubuli, sår i mage/tarmtraktus, benfrakturer med kallusdannelse, hepatisk hematopoiese, og pulmonær fosfolipidose.

In vitro-studier med sirolimus viste ingen mutagenisitet, verken i bakteriell revers-mutasjonstest, kromosomal aberrasjonstest ved undersøkelser av ovarieceller fra kinesisk hamster, forward mutasjonstest i muselymfoceller eller *in vivo* mikronukleustest på mus.

Karsinogenisitetstudier utført hos mus og rotter viste økt insidens av lymfomer (hann- og hunnmus), hepatocellulær adenom og karsinom (hannmus), og granulocytisk leukemi (hunnmus). Det er kjent at maligniteter (lymfom) kan oppstå sekundært til langvarig bruk av immunsuppressive medikamenter, og det har i sjeldne tilfeller blitt rapportert hos pasienter. Hos mus var det en økning i kroniske ulcererende hudlesjoner. Disse forandringene kan relateres til kronisk immunsuppresjon. Hos rotter indikerte sansynligvis interstitielle celleadenomer i testiklene en artsavhengig respons på luteiniserende hormonnivåer som vanligvis anses å være av begrenset klinisk relevans.

I reproduksjonstoksicitetsstudier ble det observert redusert fertilitet hos hannrotter. Delvis reversible reduksjoner i spermtall ble rapportert i en 13 uker lang rottestudie. Reduksjon i testikkelvekt og/eller histologiske lesjoner (f.eks. tubulær atrofi og tubulære megakaryocytter) ble observert hos rotter og i en studie med aper. Hos rotter forårsaket sirolimus embryo/føtustoksisitet som redusert fostervekt (med relaterte forsinkelser i skjelett ossifikasjon) og fosterdød (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polysorbat 80 (E433)

Phosal 50 PG (fosfatidylcholin, propylenglykol, mono- og diglyserider, etanol, soya fettsyrer og askorbylpalmitat).

6.2 Uforlikeligheter

Rapamune må ikke fortynnes i grapefruktjuice eller noen andre væsker, andre enn vann og appelsinjuice (se pkt. 6.6).

Rapamune mikstur inneholder polysorbat-80 som øker ekstraksjonsraten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylklorid (PVC). Det er viktig å følge instruksjonene om å drikke Rapamune mikstur umiddelbart dersom en plastbeholder brukes til fortynning og/eller administrering (se pkt. 6.6).

6.3 Holdbarhet

3 år.

30 dager for åpent flaske.

24 timer i doseringsprøyten (ved romtemperatur, men skal ikke overstige 25 °C).

Etter fortynning (se pkt. 6.6) bør preparatet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

Hvis nødvendig, kan pasienten oppbevare glassflaskene ved romtemperatur opp til 25 °C i en kortere tidsperiode (24 timer).

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver pakning inneholder: en flaske (ravfarget glass) som inneholder 60 ml Rapamune oppløsning, en sprøyteadapter, 30 doseringssprøyter (ravfarget polypropylen) og et sprøyteetui.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering:

Doseringsprøyten brukes til å trekke opp den foreskrevne mengde Rapamune fra flasken. Tøm den korrekte mengde Rapamune fra sprøyten opp i et glass med minst 60 ml vann eller appelsinjuice. Ikke bruk grapefruktjuice eller andre væsker til fortynning. Rør kraftig og drikk umiddelbart. Fyll opp glasset igjen med vann eller appelsinjuice (minimum 120 ml), rør kraftig og drikk umiddelbart.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/171/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. mars 2001

Dato for siste fornyelse: 13. mars 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapamune 0,5 mg tabletter, drasjerte
Rapamune 1 mg tabletter, drasjerte
Rapamune 2 mg tabletter, drasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Rapamune 0,5 mg tabletter, drasjerte
Hver drasjerte tablett inneholder 0,5 mg sirolimus.

Rapamune 1 mg tabletter, drasjerte
Hver drasjerte tablett inneholder 1 mg sirolimus.

Rapamune 2 mg tabletter, drasjerte
Hver drasjerte tablett inneholder 2 mg sirolimus.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Rapamune 0,5 mg tabletter, drasjerte
Hver tablett inneholder 86,4 mg laktosemonohydrat og 215,7 mg sakkarose.

Rapamune 1 mg tabletter, drasjerte
Hver tablett inneholder 86,4 mg laktosemonohydrat og 215,8 mg sakkarose.

Rapamune 2 mg tabletter, drasjerte
Hver tablett inneholder 86,4 mg laktosemonohydrat og 214,4 mg sakkarose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, drasjert (tablett).

Rapamune 0,5 mg tabletter, drasjerte
Gyllenbrunfarget, trekantet, drasjert tablett merket med "RAPAMUNE 0.5 mg" på en side.

Rapamune 1 mg tabletter, drasjerte
Hvitfarget, trekantet, drasjert tablett merket med "RAPAMUNE 1 mg" på en side.

Rapamune 2 mg tabletter, drasjerte
Gul- til beigefarget, trekantet, drasjert tablett merket med "RAPAMUNE 2 mg" på en side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rapamune er indisert som profylakse mot organreaksjon etter nyretransplantasjon hos voksne pasienter med lav til moderat immunologisk risikoprofil. Innledningsvis er det anbefalt å bruke Rapamune i kombinasjon med ciklosporin mikroemulsjon og kortikosteroider i 2-3 måneder. Vedlikeholdsbehandling med Rapamune kan fortsette sammen med kortikosteroider bare hvis ciklosporin mikroemulsjon kan seponeres etter gradvis nedtrapping (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør igangsettes og følges opp av en spesialist i transplantasjonsmedisin.

Dosering

Initiell behandling (2 til 3 måneder etter transplantasjon)

Det vanlige doseringsregimet for Rapamune er en peroral startdose på 6 mg, gitt så tidlig som mulig etter transplantasjonen, etterfulgt av 2 mg daglig inntil resultatene fra den terapeutiske legemiddelmonitoreringen er tilgjengelig (se *Terapeutisk legemiddelmonitorering og dosejustering*). Doseringen av Rapamune bør så tilpasses hver pasient slik at minimumskonsentrasjonene i fullblod mellom to doser blir 4-12 ng/ml (kromatografisk assay). Behandling med Rapamune bør optimaliseres med gradvis nedtrapping av steroider og ciklosporin mikroemulsjon. Foreslått ciklosporin minimumskonsentrasjon mellom to doser i de første 2-3 månedene etter transplantasjon er 150-400 ng/ml (monoklonalt assay eller tilsvarende teknikk) (se pkt. 4.5).

For å redusere variabiliteten bør Rapamune tas på samme tid i forhold til ciklosporin, 4 timer etter ciklosporindosen, og konsekvent enten med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Vedlikeholdsbehandling:

Ciklosporin bør trappes gradvis ned over 4-8 uker, og Rapamunedosen bør justeres for å oppnå en minimumskonsentrasjon i fullblod mellom to doser på 12 til 20 ng/ml (kromatografisk assay, se *Terapeutisk legemiddelmonitorering og dosejustering*). Rapamune bør gis sammen med kortikosteroider. Hos pasienter hvor seponering av ciklosporin er mislykket eller ikke kan gjennomføres bør kombinasjonsbehandling med ciklosporin og Rapamune ikke pågå i mer enn 3 måneder etter transplantasjon. Hos disse pasientene bør Rapamune seponeres dersom det er klinisk tilrådelig, og alternativ immunsuppressiv behandling startes.

Terapeutisk legemiddelmonitorering og dosejustering:

Nivåer av sirolimus i fullblod bør overvåkes nøye hos følgende grupper:

- (1) pasienter med nedsatt leverfunksjon
- (2) når indukere eller hemmere av CYP3A4 administreres samtidig med Rapamune og etter at disse er seponert (se pkt. 4.5), og/eller
- (3) hvis ciklosporindosen reduseres kraftig eller seponeres. Disse gruppene har mest sannsynlig spesielle doseringsbehov.

Terapeutisk legemiddelmonitorering bør ikke være eneste utgangspunkt for justering av sirolimusbehandling. Kliniske tegn/symptomer, vevsbiopsier og laboratorieparametre bør følges nøye.

De fleste pasienter som fikk 2 mg Rapamune 4 timer etter ciklosporin hadde fullblodkonsentrasjoner (minimumskonsentrasjoner mellom to doser) av sirolimus i ønsket område: 4-12 ng/ml (uttrykt som kromatografisk assay-verdier). Optimal behandling krever terapeutisk monitorering av legemiddelkonsentrasjonen hos alle pasienter.

Optimalt bør justeringer i Rapamunedosering baseres på mer enn en enkel måling av minimumskonsentrasjon mellom to doser, utført mer enn 5 dager etter forrige dosejustering.

Pasientene kan bytte behandling fra Rapamune mikstur, oppløsning til tablettformuleringen på mg pr. mg basis. Det anbefales at en minimumskonsentrasjon mellom to doser tas 1-2 uker etter behandlingsbytte av formulering eller tablettstyrke for å verifisere at minimumskonsentrasjonene mellom to doser er innenfor det anbefalte området.

Etter seponering av ciklosporinbehandling, anbefales en minimumskonsentrasjon mellom to doser på 12-20 ng/ml (kromatografisk assay). Ciklosporin hemmer metabolismen av sirolimus, og sirolimusnivåene vil følgelig avta når ciklosporin seponeres hvis ikke sirolimusdosen økes. Sirolimusdosen vil i gjennomsnitt måtte firedobles for å korrigere for både fravær av farmakokinetiske interaksjoner

(dobbel økning) og det økte immunsuppressive behovet i fravær av ciklosporin (dobbel økning). Sirolimusdosen bør økes i en takt som tilsvarer eliminasjonshastigheten for ciklosporin.

Hvis ytterligere dosejustering(er) er nødvendig ved vedlikeholdsbehandling (etter seponering av ciklosporin), kan disse justeringene hos de fleste pasienter baseres på det enkle forholdet: ny Rapamunedose = nåværende dose x (ønsket konsentrasjon / nåværende konsentrasjon). En bolusdose bør vurderes i tillegg til en ny vedlikeholdsdose når det er nødvendig å øke minimumskonsentrasjon for sirolimus kraftig: Rapamune bolusdose = 3 x (ny vedlikeholdsdose - nåværende vedlikeholdsdose). Maksimal administrert daglig Rapamunedose skal ikke overskride 40 mg. Hvis en estimert daglig dose overskrider 40 mg pga. tillegg av bolusdose, skal bolusdosen administreres over to dager. Sirolimus minimumskonsentrasjoner skal overvåkes i minst 3 til 4 dager etter en bolusdose.

De anbefalte 24-timer minimumskonsentrasjonsnivåene for sirolimus er basert på kromatografiske metoder. Flere testmetoder er brukt for å måle fullblodskonsentrasjonene av sirolimus. I klinisk praksis måles per i dag fullblodskonsentrasjonene av sirolimus både ved kromatografiske og immunoassay-metoder. Konsentrasjonsverdiene som oppnås med disse ulike metodene er ikke byttbare. Alle sirolimuskonsentrasjonene som er oppgitt i preparatomtalen ble enten målt ved bruk av kromatografiske metoder eller er omregnet til ekvivalenter i forhold til kromatografiske metoder. Justeringer av dosen for å oppnå sirolimuskonsentrasjoner i ønsket område bør gjøres med hensyn til samme-bestemmelsesmetode som ble brukt til å bestemme sirolimus minimumskonsentrasjoner mellom to doser. Siden resultatene både er assay- og laboratorieavhengige, samt at de også kan forandre seg med tiden, må justeringer av det terapeutiske målområdet gjøres med detaljert kunnskap om det spesifikke assay som brukes. Leger bør derfor være kontinuerlig informert om hvordan konsentrasjonsbestemmelsen av sirolimus utføres og hvilken metode som brukes lokalt, av de ansvarlige representantene fra dette laboratoriet.

Spesielle populasjoner

Farget/mørkhudet populasjon

Det finnes begrenset informasjon som indikerer at fargede/mørkhudede nyretransplanterte pasienter (spesielt afroamerikanere) trenger høyere dose og minimumsblodkonsentrasjonsnivåer mellom to doser av sirolimus for å oppnå samme effekt som pasienter med lys hud. På det nåværende tidspunkt er effekt og sikkerhetsdata for begrenset til å kunne gi spesifikke anbefalinger for bruk av sirolimus til mørkhudede pasienter.

Eldre

I kliniske studier med Rapamune ble det ikke inkludert et tilstrekkelig antall pasienter over 65 år til å kunne bestemme om disse responderer forskjellig fra yngre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Clearance av sirolimus kan bli redusert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er det anbefalt at vedlikeholdsdosen av Rapamune reduseres med ca 50 %.

Det anbefales at sirolimus-minimumskonsentrasjonene i fullblod mellom to doser overvåkes nøye hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se *Terapeutisk legemiddelmonitorering og dosejustering*). Det er ikke nødvendig å endre startdosen av Rapamune.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør monitorering, etter dosejustering eller etter bolusdose, utføres hver 5.-7. dag inntil 3 etterfølgende minimumsnivåer har vist stabile konsentrasjoner av sirolimus grunnet forsinkelsen i å oppnå steady-state på grunn av forlenget halveringstid.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Rapamune hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Rapamune er kun til oral bruk.

Biotilgjengelighet er ikke blitt fastslått for tablett etter at de har blitt knust, tygget eller delt, og det kan derfor ikke anbefales.

For å redusere variabiliteten bør Rapamune tas konsekvent enten med eller uten mat.

Grapefruktjuice bør unngås (se pkt. 4.5).

Flerdoser med 0,5 mg tablett bør ikke brukes som en erstatning for 1 mg tablett eller for andre styrker (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Rapamune er ikke tilstrekkelig studert hos pasienter med høy immunologisk risiko, og derfor er bruk ikke anbefalt til denne pasientgruppen (se pkt. 5.1).

Hos pasienter med forsinket transplantatfunksjon kan sirolimus forsinke bedring av nyrefunksjon.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, angioødem, eksfoliativ dermatitt og overfølsomhetsvaskulitt, har blitt satt i sammenheng med administrasjon av sirolimus (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk

Andre immunsuppressiva:

I kliniske studier har sirolimus blitt administrert samtidig med følgende stoffer: takrolimus, ciklosporin, azatioprin, mykofenolatmofetil, kortikosteroider og cytotoxiske antistoffer. Det er ikke gjort omfattende studier med sirolimus i kombinasjon med andre immunsuppressive midler.

Nyrefunksjonen bør overvåkes ved samtidig administrasjon av Rapamune og ciklosporin. Hos pasienter med forhøyede serumkreatininnivåer bør egnet justering av immunsuppressiv behandling overveies. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrasjon av andre midler som er kjent for å ha en skadelig effekt på nyrefunksjonen.

Pasienter behandlet med ciklosporin og Rapamune i mer enn 3 måneder hadde høyere serumkreatininnivåer og lavere kalkulert glomerulærfiltrasjon enn pasienter i en kontrollgruppe som ble behandlet med ciklosporin og placebo eller azatioprin. Hos pasienter hvor ciklosporin-behandlingen kunne seponeres, var serumkreatininnivåene lavere, den beregnede glomerulær filtrasjonen høyere og insidens for maligne tilstander lavere enn hos pasienter som fortsatte på ciklosporin. Vedvarende samtidig administrasjon av ciklosporin og Rapamune som vedlikeholdsbehandling, kan ikke anbefales.

Basert på informasjon fra senere kliniske studier anbefales ikke bruk av Rapamune, mykofenolat-mofetil og kortikosteroider i kombinasjon med induksjon av IL-2 reseptor antistoff (IL2R Ab) hos *de novo* nyretransplanterte pasienter (se pkt. 5.1).

Periodevis kvantitativ monitorering av proteinutskillelse i urin er anbefalt. I en studie som evaluerte bytte fra kalsinevrinhemmere til Rapamune hos nyretransplanterte pasienter på vedlikeholdsbehandling, ble økt proteinutskillelse i urin vanligvis observert fra 6 til 24 måneder etter bytte til Rapamune (se pkt. 5.1). Nyoppstått nefrose (nefrotisk syndrom) ble også rapportert hos 2 % av pasientene i studien (se pkt. 4.8). Basert på informasjon fra en åpen randomisert studie hos nyretransplanterte pasienter som stod på vedlikeholdsbehandling, ble bytte fra kalsinevrinhemmeren takrolimus til Rapamune forbundet med en ugunstig sikkerhetsprofil uten effekt/nytte. Et slikt bytte anbefales derfor ikke (se pkt. 5.1).

Samtidig bruk av Rapamune og kalsinevrinhemmer kan øke risikoen for kalsinevrinhemmer induisert hemolytisk uremisk syndrom/trombotisk trombocytopenisk purpura/trombotisk mikroangiopati (HUS/TTP/TMA).

HMG-CoA reduktasehemmere

Samtidig administrasjon av Rapamune og HMG-CoA reduktasehemmere og/eller fibrater ble godt tolerert i kliniske studier. Under behandling med Rapamune med eller uten CsA bør pasienter overvåkes for forhøyede lipider og pasienter som får HMG-CoA reduktasehemmer og/eller fibrat bør overvåkes for utvikling av rabdomyolyse og andre bivirkninger som beskrevet i de respektive preparatomtalene for disse stoffene.

Cytokrom P450 isozymer

Samtidig administrasjon av sirolimus og sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) eller CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, rifabutin) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Angioødem

Samtidig administrasjon av Rapamune og angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere har ført til angionevrotisk ødem-lignende reaksjoner. Forhøyede sirolimusnivåer, for eksempel pga. interaksjon med sterke CYP3A4-hemmere (med/uten samtidig ACE-hemmere), kan også forsterke angioødem (se pkt. 4.5). I enkelte tilfeller har angioødemet forsvunnet ved seponering eller dosereduksjon av Rapamune.

Økt forekomst av biopsibekreftet akutt rejeksjon (BCAR) har blitt observert ved bruk av sirolimus samtidig med ACE-hemmere (se pkt. 5.1). Pasienter som får sirolimus, må overvåkes nøye hvis de tar ACE-hemmere samtidig.

Vaksinasjon

Immunsuppressiva kan påvirke vaksinasjonsresponsen. Ved behandling med immunsuppressiva, inkludert Rapamune, kan en vaksinasjon være mindre effektiv. Bruk av levende vaksiner bør unngås ved behandling med Rapamune.

Malignitet

Økt risiko for infeksjoner og eventuell utvikling av lymfomer og annen malign sykdom, spesielt i hud, kan forårsakes av immunsuppresjon (se pkt. 4.8). Som vanlig for pasienter med økt risiko for hudkreft, skal eksponeringen for sollys og ultrafiolett (UV) lys begrenses ved å benytte beskyttende klær og solkrem med høy faktor.

Infeksjoner

For kraftig immunsuppresjon kan også øke risikoen for infeksjoner inkludert opportunistiske infeksjoner (bakterielle, sopp, virus og protozo), infeksjoner med dødelig utgang og sepsis.

BK-virus assosiert nefropati og JC-virus assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blant disse infeksjonene. Disse infeksjonene er ofte relatert til stor, total immunsuppressiv belastning som kan medføre alvorlige eller fatale tilstander som legene bør vurdere ved differensialdiagnose hos immunosupprimerte pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer.

Tilfeller av *Pneumocystis carinii* pneumoni har blitt rapportert hos pasienter som ikke mottok antimikrobiell profylakse. Derfor bør antimikrobiell profylakse mot *Pneumocystis carinii* pneumoni gis de første 12 månedene etter transplantasjonen.

Cytomegalovirus (CMV) profylakse anbefales i 3 måneder etter transplantasjon, særlig hos pasienter som har økt risiko for CMV sykdom.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er det anbefalt at minimumskonsentrasjoner av sirolimus i fullblod mellom to doser overvåkes nøye. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er det anbefalt å redusere vedlikeholdsdosen med 50 % på bakgrunn av redusert clearance (se pkt. 4.2 og 5.2). Siden halveringstiden er forlenget hos disse pasientene, bør en terapeutisk legemiddelmonitorering etter en bolusdose eller etter en forandring i dose utføres for en forlenget periode inntil stabile konsentrasjoner oppnås (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lever- og lungetransplanterte pasienter

Sikkerhet og effekt av Rapamune som immunsuppressiv behandling, er ikke klarlagt hos lever- og lungetransplanterte pasienter og er av den grunn ikke anbefalt.

I to kliniske studier hos *de novo* levertransplanterte mottakere, var bruken av sirolimus pluss ciklosporin eller takrolimus assosiert med en økning i hepatisk arterietrombose, hvorav de fleste tilfellene førte til organavstøtning eller død.

En klinisk studie hos levertransplanterte pasienter som enten ble randomisert til å bytte fra et kalsinevrinhemmer (CNI)-basert regime til et sirolimus-basert regime eller til å fortsette med et CNI-basert regime 6-144 måneder etter levertransplantasjon, mislyktes med å vise overlegen GFR ved 12 måneder justert i forhold til utgangspunktet (henholdsvis -4,45 ml/min og -3,07 ml/min). Studien mislyktes også med å vise at hastigheten av kombinert organavstøtning, manglende overlevelsesdata eller død i gruppen som hadde byttet til sirolimus ikke var dårligere sammenlignet med gruppen som fortsatte med CNI. Antall dødsfall var større hos gruppen som hadde byttet til sirolimus enn hos gruppen som fortsatte med CNI, selv om antallet ikke var signifikant forskjellig. Antallet som avbrøt studien prematurt, bivirkninger generelt (og spesielt infeksjoner) og biopsi-påvist akutt avstøtning av lever ved 12 måneder, var alle signifikant større hos gruppen som hadde byttet til sirolimus sammenlignet med gruppen som fortsatte med CNI.

Tilfeller av bronkiale anastomoserupturer, de fleste fatale, har blitt rapportert hos *de novo* lungetransplanterte pasienter når sirolimus har blitt brukt som en del av en immunsuppressiv behandling.

Systemiske effekter

Det har vært rapporter om nedsatt eller forsinket sårheling hos pasienter som bruker Rapamune, inkludert lymfocele og sårdehiscens. Pasienter med kroppsmasseindeks (BMI) større enn 30 kg/m² kan ha økt risiko for unormal sårheling basert på data fra medisinsk litteratur.

Det har også vært rapporter om væskeakkumulasjon, inkludert perifert ødem, lymfødem, pleuraeffusjon og perikardiale effusjoner (inkludert hemodynamisk signifikante effusjoner hos barn og voksne) hos pasienter som bruker Rapamune.

Bruk av Rapamune hos nyretransplanterte pasienter kan medføre økt nivå av kolesterol og triglyserider i serum. Dette kan kreve behandling. Pasienter som gis Rapamune, bør ved hjelp av laboratorietester, overvåkes for hyperlipidemi, og dersom dette oppdages bør følgende tiltak som diett, trening og lipidsenkende midler igangsettes. Før en setter i gang med immunsuppressiv behandling som inkluderer Rapamune, bør risiko/nytte overveies hos pasienter med stadfestet hyperlipidemi. På samme måte bør risiko/nytte av videre Rapamune-behandling revurderes hos pasienter med alvorlig refraktær hyperlipidemi.

Sakkarose og laktose

Sakkarose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sirolimus blir i stor grad metabolisert av isoenzymet CYP3A4 i tarmveggen og leveren. Sirolimus er også et substrat for "multidrug effluks pumpen", P-glykoprotein (P-gp) lokalisert i tynntarmen. Av den grunn kan absorpsjonen og den påfølgende eliminasjonen av sirolimus influeres av stoffer som påvirker disse proteinene. Hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin eller klaritromycin) reduserer metabolismen av sirolimus og øker sirolimuskonsentrasjonen. Indusere av CYP3A4 (f.eks. rifampicin, rifabutin) øker metabolismen av sirolimus og reduserer sirolimuskonsentrasjonen. Samtidig administrasjon av sirolimus og sterke CYP3A4-hemmere eller -indusere anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Rifampicin (CYP3A4 induser):

Gjentatt administrasjon av rifampicin reduserte konsentrasjonen av sirolimus i fullblod etter én dose av 10 mg Rapamune mikstur. Rifampicin økte clearance av sirolimus ca. 5,5-ganger og senket AUC og C_{max} med henholdsvis ca. 82 % og 71 %. Samtidig administrasjon av sirolimus og rifampicin anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Ketokonazol (CYP3A4 hemmer):

Gjentatt administrasjon av ketokonazol påvirket signifikant absorpsjonshastigheten og absorpsjonsgraden, samt eksponering av sirolimus fra Rapamune mikstur, oppløsning, noe som vises som økning i sirolimus C_{max} , t_{max} og AUC på henholdsvis 4,4, 1,4, og 10,9 ganger. Samtidig administrasjon av sirolimus og ketokonazol anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Vorikonazol (CYP3A4 hemmer):

Det er rapportert at samtidig administrasjon av sirolimus (2 mg enkel dose) og gjentatte doser av oral vorikonazol (400 mg hver 12. time første dag, deretter 100 mg hver 12. time i åtte dager) hos friske frivillige har økt C_{max} og AUC for sirolimus henholdsvis 7 og 11 ganger gjennomsnittlig. Samtidig administrasjon av sirolimus og vorikonazol anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 hemmer):

Biotilgjengelighet av sirolimus ble signifikant påvirket ved samtidig peroral administrasjon av 10 mg Rapamune mikstur og 120 mg diltiazem. Sirolimus C_{max} , t_{max} og AUC økte henholdsvis 1,4, 1,3 og 1,6 ganger. Sirolimus påvirket verken farmakokinetikken til diltiazem eller dets metabolitter desacetyl-

diltiazem og desmetyldiltiazem. Hvis diltiazem gis, bør blodkonsentrasjonen av sirolimus monitoreres, og om nødvendig kan dosen justeres.

Verapamil (CYP3A4 hemmer):

Gjentatt administrasjon av verapamil og sirolimus mikstur, oppløsning påvirket absorpsjonshastigheten og absorpsjonsgraden signifikant for begge legemidler. Fullblod C_{max} , t_{max} og AUC for sirolimus økte henholdsvis 2,3, 1,1 og 2,2 ganger. Plasma S(-) verapamil C_{max} og AUC økte begge 1,5 ganger, og t_{max} sank med 24 %. Sirolimuskonsentrasjonen bør overvåkes, og passende dosereduksjoner for begge legemidler bør vurderes.

Erytromycin (CYP3A4 hemmer):

Gjentatt administrasjon av erytromycin og sirolimus mikstur, oppløsning økte absorpsjonshastigheten og absorpsjonsgraden signifikant for begge legemidler. Fullblod C_{max} , t_{max} og AUC for sirolimus økte henholdsvis 4,4, 1,4 og 4,2 ganger. C_{max} , t_{max} og AUC for plasmaerytromycinfribase økte henholdsvis 1,6, 1,3 og 1,7 ganger. Sirolimuskonsentrasjonen bør overvåkes, og passende dosereduksjoner for begge legemidler bør vurderes.

Ciklosporin (CYP3A4 substrat):

Ciklosporin A (CsA) økte absorpsjonshastighet og absorpsjonsgraden av sirolimus signifikant. Sirolimus administrert samtidig med (5 mg), 2 timer etter (5 mg) og 4 timer etter (10 mg) ciklosporin A (300 mg) resulterte i at AUC økte med henholdsvis ca. 183 %, 141 % og 80 %. Effekten av CsA ble også reflektert i økte C_{max} - og t_{max} -verdier for sirolimus. C_{max} og AUC for sirolimus ble ikke påvirket når sirolimus ble gitt 2 timer før administrasjon av CsA. Sirolimus gitt som enkeltdose hos friske frivillige påvirket ikke ciklosporins (mikroemulsjon) farmakokinetikk når legemidlene ble gitt samtidig eller med 4 timers mellomrom. Det anbefales at Rapamune gis 4 timer etter ciklosporin (mikroemulsjon).

Perorale prevensjonsmidler:

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ble observert mellom Rapamune mikstur, oppløsning og 0,3 mg norgestrel/0,03 mg etinyløstradiol. Selv om resultatene fra en enkeltdose interaksjonsstudie med et peroralt prevensjonsmiddel antyder fravær av farmakokinetisk interaksjon, kan en ikke ekskludere muligheten for forandringer i farmakokinetikken ved langtidsbehandling med Rapamune, som kan påvirke effekten av det perorale prevensjonsmidlet.

Andre mulige interaksjoner:

Hemmere av CYP3A4 kan redusere metabolismen av sirolimus og øke sirolimusnivået i blodet. Slike hemmere inkluderer visse antimykotiske midler (for eks. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), visse antibiotika (for eks. troleandomycin, telitromycin, klaritromycin), visse proteasehemmere (for eks. ritonavir, indinavir, boceprevir og telaprevir), nikardipin, bromokriptin, cimetidin og danazol.

Indusere av CYP3A4 kan øke metabolismen av sirolimus og senke sirolimus nivåer i blod (f.eks. Johannesurt (*Hypericum perforatum*); antikonvulsiva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin).

Selv om sirolimus hemmer human lever mikrosomal cytokrom P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 *in vitro*, forventes det ikke at virkestoffet hemmer aktiviteten til disse isoenzymene *in vivo* siden konsentrasjonen av sirolimus som er nødvendig for å gi hemming, er mye høyere enn blodkonsentrasjonene observert hos pasienter som mottar terapeutiske doser av Rapamune. Hemmere av P-gp kan senke effluks av sirolimus fra intestinalceller og øke sirolimusnivåene.

Grapefruktjuice påvirker CYP3A4-mediert metabolisme og bør derfor unngås.

Farmakokinetiske interaksjoner kan ses for gastrointestinale prokinetika som f.eks. cisaprid og metoklopramid.

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom sirolimus og følgende substanser: aciklovir, atorvastatin, digoksin, glibenklamid, metylprednisolon, nifedipin, prednisolon og trimetoprim/sulfametoksazol.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Sikkert prevensjonsmiddel må benyttes under behandling med Rapamune og i 12 uker etter seponering (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av sirolimus hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den eventuelle risikoen for mennesker er ukjent. Rapamune bør derfor ikke brukes under graviditet dersom det ikke er strengt nødvendig. Sikkert prevensjonsmiddel må benyttes under behandling med Rapamune og i 12 uker etter seponering.

Amming

Etter administrasjon av radioaktivt merket sirolimus, utskilles radioaktivitet i melk hos diegivende rotter. Det er ukjent om sirolimus utskilles i morsmelk hos mennesker. Amming bør avbrytes under behandling med Rapamune fordi sirolimus har potensiale til å forårsake bivirkninger hos barn som ammes.

Fertilitet

Svekkelse av spermparametre har blitt observert blant noen pasienter behandlet med Rapamune. Disse effektene har vært reversible ved seponering av Rapamune i de fleste tilfeller (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rapamune har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke utført noen studier på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene (oppstår hos > 10 % av pasientene) er trombocytopeni, anemi, pyreksi, hypertensjon, hypokalemi, hypofosfatemi, urinveisinfeksjon, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypertriglyseridemi, buksmerter, lymfocele, perifert ødem, artralgi, kviser, diaré, smerte, konstipasjon, kvalme, hodepine, økt blodkonsentrasjon av kreatinin og økt blodkonsentrasjon av laktatdehydrogenase (LDH).

Forekomsten av enhver bivirkning kan øke i takt med økningen i sirolimus minimumskonsentrasjoner mellom to doser.

Den nedenstående oversikten over bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring.

Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger presentert etter frekvensoverskrifter (antall pasienter som er forventet å få reaksjonen), ved hjelp av følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad

De fleste pasientene sto på behandling med immunsuppressiva som inkluderte Rapamune i kombinasjon med andre immunsuppressive midler.

Organklasse system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni Soppinfeksjon Virusinfeksjon Bakterieinfeksjon Herpes simplex-infeksjon Urinveisinfeksjon	Sepsis Pyelonefritt Cytomegalovirusinfeksjon Herpes zoster forårsaket av varicella zoster-viruset	<i>Clostridium difficile</i> -kolitt Mykobakterieinfeksjon (inkludert tuberkulose) Epstein-Barr-virusinfeksjon		

Organklasse system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Ikke-melanom hudkreft*	Lymfom* Malignt melanom* Post-transplantasjon lymfo-proliferativt syndrom		Nevro-endokrint hudkarsinom*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni Anemi Leukopeni	Hemolytisk uremisk syndrom Nøytropeni	Pancytopeni Trombotisk trombocytopenisk purpura		
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert angioødem, anafylaktisk reaksjon og anafylaktoid reaksjon)			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi Hypofosfatemi Hyperlipidemi (inkludert hyperkolesterolemi) Hyperglykemi Hypertriglyseridemi Diabetes mellitus				
Nevrologiske sykdommer	Hodepine				Posterior reversibelt encefalopati syndrom
Hjertesykdommer	Takykardi	Perikardial effusjon			
Karsykdommer	Hypertensjon Lymfocele	Venetrombose (inkludert dyp venetrombose)	Lymfødem		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Pulmonær emboli Pneumoni* Pleuraeffusjon Epistakse	Pulmonær blødning	Alveolær proteinose	

Organklasse system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Gastro-intestinale sykdommer	Buksmerter Konstipasjon Diaré Kvalme	Pankreatitt Stomatitt Ascites			
Sykdommer i lever og galleveier			Leversvikt*		
Hud -og underhuds-sykdommer	Utslett Kviser		Eksfoliativ dermatitt	Overfølsomhet s-vaskulitt	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Osteonekrose			
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri		Nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4) Fokal segmental glomerulosklerose*		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer	Menstruasjonsforstyrrelser (inkl. amenoré og menoragi)	Cyster på eggstokkene			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Ødem Perifert ødem Feber Smerter Svekket tilheling*				
Undersøkelser	Økt blodkonsentrasjon av laktatdehydrogenase Økt blodkonsentrasjon av kreatinin Unormale leverfunksjonstester (inkludert økt alaninamino-transferase og økt aspartatamino-transferase)				

* Se avsnitt under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunsuppresjon øker risikoen for utvikling av lymfom og andre maligniteter, spesielt i huden (se pkt. 4.4).

Tilfeller av både BK-virus assosiert nefropati og JC-virus assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter behandlet med immunsuppressiva, inkludert Rapamune.

Hepatotoksitet er rapportert. Risikoen kan øke i takt med økningen i sirolimus minimumskonsentrasjoner mellom to doser. Sjeldne tilfeller av fatal hepatisk nekrose er rapportert for økte sirolimus minimumskonsentrasjoner mellom to doser.

Hos pasienter som får immunsuppressiv behandling, inkludert sirolimus, har det forekommet tilfeller av interstitiell lungesykdom (inkludert pneumoni og mindre hyppig bronchiolitis obliterans organisert pneumoni (BOOP) og pulmonal fibrose), noen fatale, uten identifisert infeksøs etiologi. I noen tilfeller har den interstitielle lungesykdommen gått tilbake etter seponering eller dosereduksjon av Rapamune. Risikoen kan øke når sirolimus minimumskonsentrasjonene mellom to doser stiger.

Det er rapportert om svekket tilheling etter transplantasjonskirurgi, inkludert fascial dehiscens, incisjonshernie og anastomotisk disruptio (f.eks. sår, vaskulær, luftveier, ureterisk, biliær).

Svekkelse av spermparametre har blitt observert blant noen pasienter behandlet med Rapamune. Disse effektene har vært reversible ved seponering av Rapamune i de fleste tilfeller (se pkt. 5.3).

Hos pasienter med forsinket transplantatfunksjon kan sirolimus forsinke bedring av nyrefunksjon.

Samtidig bruk av sirolimus og kalsinevrinhemmer kan øke risikoen for kalsinevrinhemmerindusert HUS/TTP/TMA.

Fokal segmental glomerulosklerose har blitt rapportert.

Det har også vært rapporter om væskeakkumulasjon, inkludert perifert ødem, lymfødem, pleuraeffusjon og perikardiale effusjoner (inkludert hemodynamisk signifikante effusjoner hos barn og voksne) hos pasienter som bruker Rapamune.

I en studie som vurderte sikkerhet og effekt ved overgang fra kalsinevrinhemmere til sirolimus (ønsket nivå 12-20 ng/ml) som vedlikeholdsbehandling hos nyretransplanterte pasienter, ble inklusjonen stoppet for pasienter (n=90) med baseline glomerulær filtrasjonshastighet under 40 ml/min (se pkt. 5.1). Denne behandlingsarmen hadde økt hyppighet av alvorlige bivirkninger, inkludert pneumoni, organfrastøtning ("acute rejection" og "graft loss") og død (n=60, mediantid etter transplantasjon 36 måneder).

Cyster på eggstokkene og menstruasjonsforstyrrelser (inkludert amenoré og menoragi) har blitt rapportert. Pasienter med symptomatiske cyster på eggstokkene bør bli henvist for videre utredning. Forekomsten av cyster på eggstokkene kan være høyere hos premenopausale kvinner sammenlignet med postmenopausale kvinner. I noen tilfeller har cystene på eggstokkene og menstruasjonsforstyrrelsene gått tilbake ved seponering av Rapamune.

Pediatrik populasjon

Kontrollerte kliniske studier med dosering tilsvarende den nåværende indikasjon for bruk av Rapamune hos voksne, er ikke blitt utført hos barn eller ungdom (under 18 år).

Sikkerheten ble vurdert i en kontrollert klinisk studie som inkluderte nyretransplanterte pasienter under 18 år med høy-immunologisk risiko, definert som en anamnese med en eller flere akutte episoder av rejeksjon av allotransplantat og/eller funn av kronisk allotransplantat-nefropati ved

nyrebiopsi (se pkt. 5.1). Bruk av Rapamune i kombinasjon med kalsinevrinhemmere og kortikosteroider var forbundet med en økt risiko for forringelse av nyrefunksjon, serumlipidabnormaliteter (inkludert, men ikke begrenset til økte nivåer av serumtriglyserider og kolesterol) og urinveisinfeksjoner. Det studerte behandlingsregimet (kontinuerlig bruk av Rapamune i kombinasjon med en kalsinevrinhemmer) er ikke indisert for voksne eller pediatriske pasienter (se pkt. 4.1).

En annen studie som inkluderte nyretransplanterte pasienter 20 år og yngre, var ment å vurdere sikkerheten av en progressiv seponering av kortikosteroider (start seks måneder etter transplantasjon) fra et immunosuppressivt regime initiert ved transplantasjon som inkluderte fullstendig dose immunosuppresjon med både Rapamune og en kalsinevrinhemmer i kombinasjon med basiliksimab-induksjon. Av 274 inkluderte pasienter, utviklet 19 (6,9 %) post-transplantasjon lymfoproliferativt syndrom (PTLD). Blant 89 pasienter kjent som Epstein-Barr-virus (EBV)-seronegative før transplantasjonen, utviklet 13 (15,6 %) PTLD. Alle pasientene som utviklet PTLD var under 18 år.

Det foreligger ikke tilstrekkelig erfaring til å anbefale bruk av Rapamune til barn og ungdom (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Per i dag er det minimal erfaring med overdosering. En pasient opplevde en episode med atrieflimmer etter inntak av 150 mg Rapamune. Bivirkningene ved overdose er hovedsaklig de samme som de angitt under pkt. 4.8. Generell symptomatisk behandling bør iverksettes ved alle tilfeller av overdosering. På grunn av dårlig vannløselighet og høy affinitet til erytrocytter og plasmaproteiner, antas det at Rapamune ikke fjernes fra blodbanen ved hemodialyse i særlig stor grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunosuppressiva, selektive immunosuppressiva, ATC-kode: L04A A10.

Sirolimus hemmer T-celleaktivering. Hemmingen er induisert ved hovedsakelig å blokkere kalsium-avhengig og kalsiumuavhengig intracellulær signaltransduksjon. Studier viste at dens effekter er mediert via en mekanisme som er forskjellig fra ciklosporin, takrolimus og andre immunosuppressive midler. Eksperimentelle funn indikerer at sirolimus binder seg til det spesifikke cytosol-proteinet FKPB-12, og at FKPB 12-sirolimus komplekset inhiberer aktiveringen av mammalsk "Target Of Rapamycin" (mTOR), en essensiell kinase for cellyklusprogresjon. Inhiberingen av mTOR resulterer i blokade av flere spesifikke signaltransduksjonsveier. Nettoresultatet er inhibering av lymfocytaktivering, som igjen fører til immunosuppresjon.

Hos dyr har sirolimus en direkte effekt på T- og B-celleaktivering og undertrykker immunmedierte reaksjoner som allograft-rejeksjon.

Kliniske studier

Pasienter med lav til moderat immunologisk risiko ble studert i en fase 3 ciklosporin-eliminering-Rapamune vedlikeholdsbehandlingsstudie. Utprøvingen inkluderte pasienter som hadde fått allogeneisk-nyretransplantat fra avdød eller levende donor. I tillegg ble retransplanterte mottagere hvor tidligere transplantater hadde overlevd i minst 6 måneder, inkludert. Ciklosporin ble ikke seponert hos

pasienter som fikk akutte Banff grad 3 avstøtningsreaksjoner. Pasienter som var dialyseavhengige, som hadde serumkreatinin større enn 400 $\mu\text{mol/l}$ eller som hadde utilstrekkelig nyrefunksjon til å tåle seponering av ciklosporin ble heller ikke seponert. Pasienter med høy immunologisk risiko for å miste transplantatet ble ikke studert i stort nok antall i ciklosporin eliminerings-Rapamune vedlikeholdsbehandlingsstudier, og denne behandlingen er ikke anbefalt for disse pasientene.

Ved 12, 24 og 36 måneder var transplantat- og pasientoverlevelse lik for begge grupper. Ved 48 måneder var det en statistisk signifikant forskjell på transplantatoverlevelse til fordel for gruppen med Rapamune etter ciklosporin-eliminering, sammenlignet med Rapamune med ciklosporin behandlingsgruppen (med og uten tap til oppfølging). Det var en signifikant større andel biopsiverifisert første avstøtning i ciklosporin-elimineringgruppen sammenlignet med ciklosporin vedlikeholdsgruppen gjennom perioden etter randomisering til 12 måneder (henholdsvis 9,8 % mot 4,2 %). Deretter var det ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene.

Gjennomsnittlig beregnet glomerulusfiltrasjon (GFR) ved 12, 24, 36, 48 og 60 måneder var signifikant høyere hos pasienter som fikk Rapamune etter ciklosporin-eliminering enn for de i behandlingsgruppen med Rapamune og ciklosporin. Basert på analysen av data fra 36 måneder og videre, som viste økende forskjell mellom transplantatoverlevelse og nyrefunksjon i tillegg til signifikant lavere blodtrykk i ciklosporin-elimineringgruppen, ble det bestemt å avslutte pasienter fra Rapamune og ciklosporin gruppen. Ved 60 måneder var insidensen av ikke-hud malignitet signifikant høyere i kohorten som fortsatte på ciklosporin sammenlignet med kohorten som fikk seponert ciklosporin (henholdsvis 8,4 % mot 3,8 %). For hudkarsinom var median tid til første forekomst signifikant lengre for ciklosporin-elimineringgruppen.

Sikkerhet og effekt ved bytte fra kalsinevrinhemmere til Rapamune hos nyretransplanterte pasienter på vedlikeholdsbehandling (6-120 måneder etter transplantasjon), ble vurdert i en randomisert, multi-senter, kontrollert studie, stratifisert ved beregnet GFR ved utgangsverdi (20-40 ml/min mot over 40 ml/min). Samtidige immunsuppressive midler inkluderte mykofenolatmofetil, azatioprin og kortikosteroider. Inklusjon i pasientstratum med beregnet utgangsverdi på GFR under 40 ml/min ble stoppet på grunn av en skjevhet i uønskede hendelser (se pkt. 4.8).

I pasientgruppen med beregnet utgangsverdi på GFR over 40 ml/min ble ikke nyrefunksjonen generelt bedret. Andelen med akutt avstøtning, tap av transplantat og død var lik ved 1 og 2 år. Spontane bivirkninger knyttet til behandlingen oppsto oftere i de første 6 månedene etter skiftet til Rapamune. I gruppen med beregnet utgangsverdi på GFR over 40 ml/min var gjennomsnittlig og median protein-kreatinin- ratio signifikant høyere i Rapamune-byttegruppen sammenlignet med kalsinevrinhemmer vedlikeholdsgruppen ved 24 måneder (se pkt. 4.4). Nyoppstått nefrose (nefrotisk syndrom) ble også rapportert (se pkt. 4.8).

Ved 2 år var andelen av ikke-melanom hudmalignitet signifikant lavere i Rapamune-byttegruppen sammenlignet med gruppen som fortsatte behandling med kalsinevrinhemmere (1,8 % og 6,9 %). I en undergruppe av pasienter med GFR utgangsverdi over 40 ml/min og normal utskillelse av protein i urin ble GFR beregnet å være høyere ved 1 og 2 år hos pasienter som byttet til Rapamune enn for den tilsvarende undergruppen pasienter på vedlikeholdsbehandling med kalsinevrinhemmer. Andelen med akutt avstøtning, tap av transplantat og død var lik, men utskillelse av protein i urin var økt i Rapamune-armen av denne undergruppen.

I en åpen, randomisert, komparativ multisenterstudie der nyretransplanterte pasienter enten ble byttet fra takrolimus til sirolimus 3 til 5 måneder etter transplantasjonen, eller fortsatte med takrolimus, var det ingen signifikant forskjell i nyrefunksjon etter 2 år. Det var flere bivirkninger (99,2 % vs. 91,1 %, $p=0,002^*$) og flere seponeringer av behandlingen pga. bivirkninger (26,7 % vs. 4,1 %, $p=0,001^*$) i gruppen som byttet til sirolimus sammenlignet med takrolimusgruppen. Insidensen av biopsibekreftet akutt reaksjon var høyere ($p=0,020^*$) for pasienter i sirolimusgruppen (11; 8,4 %) sammenlignet med takrolimusgruppen (2; 1,6 %) i løpet av 2 år; de fleste reaksjonene hadde mild alvorlighetsgrad (8 av 9 [89 %] T-celle-BCAR, 2 av 4 [50 %] antistoffmediert BCAR) i sirolimusgruppen. Pasienter som både hadde antistoffmediert reaksjon og T-celle-mediert reaksjon i samme biopsi, ble telt én gang for hver kategori. Flere pasienter som byttet til sirolimus utviklet diabetes mellitus, definert ved 30 dager

eller mer med kontinuerlig, eller minst 25 dager non stop (uten opphold), bruk av diabetesbehandling etter randomisering, fastende glukose ≥ 126 mg/dl eller ikke-fastende glukose ≥ 200 mg/dl etter randomisering (18,3 % versus 5,6 %, $p=0,025^*$). En lavere insidens av plateepitelkarsinom i huden ble observert i sirolimusgruppen (0 % versus 4,9 %). *NB: p-verdier ikke kontrollert for multipel testing.

I to kliniske multisenterstudier hadde *de novo* nyretransplanterte pasienter som ble behandlet med sirolimus, mykofenolatmofetil (MMF), kortikosteroider og en IL-2 reseptorantagonist, signifikant høyere andel akutt avstøtning og numerisk høyere forekomst av dødsfall sammenlignet med pasienter behandlet med en kalsinevrinhemmer, MMF, kortikosteroider og en IL-2 reseptorantagonist (se pkt. 4.4). Nyrefunksjon var ikke bedre i behandlingsarmen med *de novo* sirolimus uten en kalsinevrinhemmer. Et forkortet doseringsregime med daclizumab ble brukt i en av studiene.

I en randomisert, sammenlignende studie av ramipril mot placebo for forebygging av proteinuri hos nyretransplanterte pasienter som byttet fra kalsinevrinhemmere til sirolimus, ble det observert en forskjell i antall pasienter med BCAR i løpet av 52 uker (henholdsvis 13 (9,5 %) mot 5 (3,2 %) $p = 0,073$). Pasienter som startet med 10 mg ramipril hadde en høyere forekomst av BCAR (15 %) sammenlignet med pasienter som startet med 5 mg ramipril (5 %). De fleste reaksjonene forekom innen de første seks månedene etter byttet og hadde mild alvorlighetsgrad. Ingen tap av transplantater ble rapportert under studien (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Rapamune ble vurdert i en kontrollert, klinisk studie over 36 måneder som inkluderte nyretransplanterte pasienter under 18 år med høy-immunologisk risiko, definert som en anamnese med en eller flere akutte episoder av reaksjon av allotransplantat og/eller funn av kronisk allotransplantatnefropati ved nyrebiopsi. Pasientene mottok enten Rapamune (ønsket sirolimuskonsentrasjon mellom 5 til 15 ng/ml) i kombinasjon med en kalsinevrinhemmer og kortikosteroider eller kalsinevrinhemmerbasert immunosuppresjon uten Rapamune. Rapamune-gruppen påviste ikke overlegenhet i forhold til kontrollgruppen, basert på første forekomst av biopsi-bekreftet akutt reaksjon, tap av transplantat eller død. Det forekom et dødsfall i hver gruppe. Bruk av Rapamune i kombinasjon med kalsinevrinhemmere og kortikosteroider var forbundet med en økt risiko for forringelse av nyrefunksjon, serumlipidabnormaliteter (inkludert, men ikke begrenset til økte nivåer av serumtriglyserider og kolesterol) og urinveisinfeksjoner (se pkt. 4.8).

I en pediatrik, klinisk transplantasjonsstudie ble en uakseptabelt høy frekvens av PTLD observert, når full dose Rapamune ble gitt til barn og ungdom i tillegg til full dose kalsinevrinhemmere med basiliksimab og kortikosteroider (se pkt. 4.8).

I en retrospektiv gjennomgang av hepatisk vene-okklusiv sykdom (VOD) hos pasienter som gjennomgikk myeloablativ stamcelletransplantasjon mens de fikk cyklofosamid og total strålebehandling, ble det observert en høyere forekomst av hepatisk VOD hos pasienter som ble behandlet med Rapamune, spesielt ved samtidig bruk av metotreksat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Mye av den generelle farmakokinetikkinformasjonen ble skaffet ved bruk av Rapamune mikstur, oppløsning og er oppsummert først. Informasjon som er direkte relatert til tablettformuleringen, er oppsummert spesifikt i avsnittet Oral tablett.

Mikstur, oppløsning

Sirolimus absorberes raskt etter administrasjon av Rapamune mikstur, oppløsning, og maksimal konsentrasjon nås etter 1 time hos friske individer som mottar endoser, og etter 2 timer hos pasienter med stabil nyre-allotransplantat, som mottar flerdoser. Systemisk biotilgjengelighet av sirolimus i kombinasjon med samtidig administrasjon av ciklosporin (Sandimmun) er ca. 14 %. Ved gjentatt dosering øker den gjennomsnittlige blodkonsentrasjonen av sirolimus til det tredobbelte. Den endelige halveringstiden hos stabile nyretransplanterte pasienter etter gjentatte perorale doser var 62 ± 16 timer.

Den effektive halveringstiden er riktignok kortere og gjennomsnittlige steady-state konsentrasjoner ble oppnådd etter 5-7 dager. Et blod/plasma forhold (B/P) på 36 indikerer at sirolimus hovedsakelig finnes inne i blodcellene.

Sirolimus er et substrat både for cytokrom P450 IIIA4 (CYP3A4) og P-glykoprotein. Sirolimus blir i stor grad metabolisert ved O-demetylering og/eller hydroksylering. Syv hovedmetabolitter inkludert hydroksyl, demetyl og hydroksydemetyl, er identifiserbar i fullblod. Sirolimus er hovedkomponenten i humant fullblod og bidrar til mer enn 90 % av den immunsuppressive aktiviteten. Etter administrasjon av en enkeltdose med [¹⁴C] sirolimus til friske frivillige, ble størstedelen (91,1 %) av radioaktiviteten gjenfunnet i feces, og kun en mindre mengde (2,2 %) ble utskilt i urinen.

I kliniske studier med Rapamune ble det ikke inkludert et tilstrekkelig antall pasienter over 65 år for å bestemme om disse responderer forskjellig fra yngre pasienter. Hos 35 nyretransplanterte pasienter over 65 år tilsvarte sirolimus-minimumskonsentrasjonsdata mellom to doser de man hadde i den voksne populasjonen (n= 822) i alderen fra 18 til 65 år.

Hos barn i alder 5 til 11 år og 12 til 18 år i hemodialysebehandling (30 % til 50 % reduksjon i glomerulusfiltrasjon), var den gjennomsnittlige vektnormaliserte CL/F større hos yngre barn (580 ml/t/kg) enn hos eldre barn (450 ml/t/kg) sammenlignet med voksne (287 ml/t/kg). Det var en stor individuell variasjon innenfor aldersgruppene.

Hos pediatrike nyretransplanterte pasienter som også mottok ciklosporin og kortikosteroider, ble konsentrasjonene av sirolimus målt ved konsentrasjonskontrollerte studier. De ønskede minimumskonsentrasjonene i fullblod var 10-20 ng/ml. Ved steady-state mottok 8 barn i alderen 6-11 år gjennomsnittlig \pm SD doser på $1,75 \pm 0,71$ mg/dag ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) mens 14 ungdommer i alderen 12-18 år mottok gjennomsnittlig \pm SD doser på $2,79 \pm 1,25$ mg/dag ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). De yngre barna hadde en større vekt-normalisert CL/F (214 ml/h/kg) sammenlignet med ungdommene (136 ml/h/kg). Disse dataene indikerer at yngre barn kan behøve større kroppsvektjusterte doser enn ungdom og voksne for å oppnå samme konsentrasjoner. Utviklingen av slike spesifikke doseringsanbefalinger for barn krever imidlertid ytterligere data for en endelig bekreftelse.

Hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klassifisering A eller B) var gjennomsnittlig AUC og $t_{1/2}$ for sirolimus økt med henholdsvis 61 % og 43 %, og CL/F var redusert med 33 % sammenlignet med normale, friske personer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klassifisering C) var gjennomsnittlig AUC og $t_{1/2}$ økt med henholdsvis 210 % og 170 %, og CL/F var redusert med 67 % sammenlignet med normale, friske personer. De lengre halveringstider observert hos leversviktpasienter forsinket oppnåelse av steady-state.

Farmakokinetikk/farmakodynamisk forhold

Farmakokinetikken til sirolimus var meget lik i flere populasjoner med nyrefunksjon varierende fra normal til fraværende (dialysepasienter).

Oral tablett

0,5 mg tablett er ikke fullstendig bioekvivalent med 1 mg, 2 mg og 5 mg tablettene ved sammenligning av C_{max} . Flerdoser med 0,5 mg tabletter bør derfor ikke brukes som en erstatning for andre tablettstyrker.

Hos friske frivillige er den gjennomsnittlige biotilgjengelighetsgraden 27 % høyere etter administrasjon av en enkelt dose av tablettformuleringen sammenlignet med miksturen. Gjennomsnittlig C_{max} ble redusert med 35 %, og gjennomsnittlig t_{max} økte med 82 %. Forskjellen i biotilgjengelighet var mindre markert etter steady-state administrasjon til nyretransplanterte mottagere, og terapeutisk ekvivalens er vist i en randomisert studie med 477 pasienter. Når pasienter bytter mellom mikstur og tablettformuleringer, er det anbefalt å gi samme dose og så bekrefte sirolimus minimumskonsentrasjonen

mellom to doser 1 til 2 uker senere for å forsikre at den forblir innenfor anbefalt målintervall. Også når det byttes mellom ulike tablettstyrker, anbefales det kontroll av minimumskonsentrasjonen.

Hos 24 friske frivillige som fikk Rapamune tabletter sammen med et fettrikt måltid, viste C_{max} , t_{max} og AUC økninger på henholdsvis 65 %, 32 % og 23 %. For å redusere variabiliteten bør Rapamune tabletter tas konsekvent med eller uten mat. Grapefruktjuice påvirker CYP3A4-mediert metabolisme og må derfor unngås.

Sirolimus-konsentrasjonene etter administrasjon av Rapamune tabletter (5 mg) som enkeltdoser til friske frivillige, er proporsjonale med dose mellom 5 og 40 mg.

I kliniske studier med Rapamune ble det ikke inkludert et tilstrekkelig antall pasienter over 65 år for å bestemme om disse responderer forskjellig fra yngre pasienter. Administrasjon av Rapamune tabletter til 12 nyretransplanterte pasienter over 65 år gav tilsvarende resultater som hos voksne pasienter (n=167) i alderen fra 18 til 65 år.

Initiell behandling (2 til 3 måneder etter transplantasjon): Hos de fleste pasienter som fikk Rapamune tabletter med en startdose på 6 mg etterfulgt av en initiell vedlikeholdsdose på 2 mg, ble det raskt oppnådd sirolimus minimumskonsentrasjoner i fullblod mellom to doser i ønsket område (4 til 12 ng/ml, kromatografisk assay). Farmakokinetiske parametre for sirolimus etter daglige doser på 2 mg Rapamune tabletter administrert i kombinasjon med ciklosporin mikroemulsjon (4 timer før Rapamune tabletter) og kortikosteroider hos 13 nyretransplanterte pasienter, basert på data innsamlet etter 1 og 3 måneder etter transplantasjon, var: $C_{min, ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max, ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max, ss}$, $3,46 \pm 2,40$ timer; $AUC_{\tau, ss}$, 230 ± 67 ng.t/ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/t/kg (parametre beregnet fra LC/MS/MS assay resultater). I samme kliniske studie var tilsvarende resultater for miksturen: $C_{min, ss}$, $5,40 \pm 2,50$ ng/ml; $C_{max, ss}$, $14,4 \pm 5,3$ ng/ml; $t_{max, ss}$, $2,12 \pm 0,84$ timer; $AUC_{\tau, ss}$, 194 ± 78 ng.t/ml; CL/F/W, 173 ± 50 ml/t/kg. Minimumskonsentrasjoner i fullblod mellom to doser for sirolimus, som målt ved LC/MS/MS, var signifikant korrelert ($r^2=0,85$) med $AUC_{\tau, ss}$.

Basert på monitorering av alle pasienter i løpet av perioden med samtidig behandling med ciklosporin var gjennomsnittlige (10, 90 persentiler) minimumskonsentrasjoner mellom to doser (uttrykt som kromatografiske assay-verdier) og daglige doser henholdsvis $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 til 13 ng/ml) og $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5 til 2,7 mg) (se pkt. 4.2).

Vedlikeholdsbehandling: Fra måned 3 til måned 12, etter seponering av ciklosporin, var gjennomsnittlige (10, 90 persentiler) minimumskonsentrasjoner mellom to doser (uttrykt som kromatografiske assay-verdier) og daglige doser henholdsvis $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 til 24 ng/ml) og $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 til 13,6 mg) (se pkt. 4.2).

Sirolimusdosen var derfor omtrent 4 ganger høyere for å kompensere for både fraværet av den farmakokinetiske interaksjonen med ciklosporin (dobbel økning) og det økte immunsuppressive behovet i fravær av ciklosporin (dobbel økning).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og med mulig relevans for klinisk bruk var som følger: cellevakuolisering av langerhanske øyer i pankreas, degenerering av testikkeltubuli, sår i mage/tarmtraktus, benfrakturer med kallusdannelse, hepatisk hematopoiese, og pulmonær fosfolipidose.

In vitro-studier med sirolimus viste ingen mutagenisitet, verken i bakteriell revers-mutasjonstest, kromosomal aberrasjonstest ved undersøkelser av ovarieceller fra kinesisk hamster, forward mutasjonstest i muselymfomceller eller *in vivo* mikronukleustest på mus.

Karsinogenisitetstudier utført hos mus og rotter viste økt insidens av lymfomer (hann- og hunnmus), hepatocellulær adenom og karsinom (hannmus), og granulocytisk leukemi (hunnmus). Det er kjent at maligniteter (lymfom) kan oppstå sekundært til langvarig bruk av immunsuppressive legemidler, og det har i sjeldne tilfeller blitt rapportert hos pasienter. Hos mus var det en økning i kroniske

ulcererende hudlesjoner. Disse forandringene kan relateres til kronisk immunsuppresjon. Hos rotter indikerte sannsynligvis interstitielle celleadenomer i testiklene en artsavhengig respons på luteiniserende hormonnivåer som vanligvis anses å være av begrenset klinisk relevans.

I reproduksjonstoksisitetsstudier ble det observert redusert fertilitet hos hannrotter. Delvis reversible reduksjoner i spermtall ble rapportert i en 13 uker lang rottestudie. Reduksjon i testikkelvekt og/eller histologiske lesjoner (f.eks. tubulær atrofi og tubulære megakaryocytter) ble observert hos rotter og i en studie med aper. Hos rotter forårsaket sirolimus embryo/føtustoksisitet som redusert fostervekt (med relaterte forsinkelser i skjelett ossifikasjon) og fosterdød (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Makrogol
Magnesiumstearat
Talkum

Tablettdrasjering:

Rapamune 0,5 mg tabletter, drasjerte

Makrogol
Glyserolmonooleat
Farmasøytisk poleringsmiddel (Skjellakk)
Kalsiumsulfat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Sakkarose
Titandioksid
Gult jernoksid (E172)
Brunt jernoksid (E172)
Poloksamer 188
 α -tokoferol
Povidon
Karnaubavoks
Trykkfarge (skjellakk, rødt jernoksid, propylenglykol, ammoniumhydroksid, simetikon)

Rapamune 1 mg tabletter, drasjerte

Makrogol
Glyserolmonooleat
Farmasøytisk poleringsmiddel (skjellakk)
Kalsiumsulfat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Sakkarose
Titandioksid
Poloksamer 188
 α -tokoferol
Povidon
Karnaubavoks
Trykkfarge (skjellakk, rødt jernoksid, propylenglykol, ammoniumhydroksid, simetikon)

Rapamune 2 mg tabletter, drasjerte

Makrogol
Glyserolmonooleat

Farmasøytisk poleringsmiddel (skjellakk)
Kalsiumsulfat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Sakkarose
Titandioksid
Gult jernoksid (E172)
Brunt jernoksid (E172)
Poloksamer 188
 α -tokoferol
Povidon
Karnaubavoks
Trykkfarge (skjellakk, rødt jernoksid, propylenglykol, ammoniumhydroksid, simetikon)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Rapamune 0,5 mg tabletter, drasjerte
2 år.

Rapamune 1 mg tabletter, drasjerte
3 år.

Rapamune 2 mg tabletter, drasjerte
3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare polyvinylklorid (PVC)/polyetylen (PE)/polyklortrifluoretylen (Aclar) aluminium blisterpakninger på 30 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

Rapamune 1 mg tabletter, drasjerte
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg tabletter, drasjerte
EU/1/01/171/009-010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. mars 2001

Dato for siste fornyelse: 13. mars 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Rapamune 1 mg/ml, mikstur, oppløsning:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Storbritannia

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

Rapamune 0,5 mg tabletter, drasjerte; Rapamune 1 mg tabletter, drasjerte; Rapamune 2 mg tabletter, drasjerte:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge, Co. Kildare
Irland

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

MERKING FOR 60 ml YTTERPAKNING (INNEHOLDER SPRØYTER/FLASKER I ESKE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapamune 1 mg/ml mikstur, oppløsning
sirolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml Rapamune inneholder 1 mg sirolimus.
Hver 60 ml flaske med Rapamune inneholder 60 mg sirolimus.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: etanol, soya fettsyrer. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning

1 flaske
30 doseringssprøyter
1 sprøyteadapter
1 etui

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

Brukes innen 30 dager etter at flasken er åpnet.
Brukes innen 24 timer etter at doseringsprøyten er fylt.
Preparatet bør brukes umiddelbart etter fortynning.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/171/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rapamune 1 mg / ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
<NN:>

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

MELLOMPAKNING: 60 ml FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapamune 1 mg/ml mikstur, oppløsning
sirolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml Rapamune inneholder 1 mg sirolimus.
Hver 60 ml flaske med Rapamune inneholder 60 mg sirolimus.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: etanol, soya fettsyrer. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning
60 ml flaske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

Brukes innen 30 dager etter at flasken er åpnet.

Brukes innen 24 timer etter at doseringsprøyten er fylt.

Preparatet bør brukes umiddelbart etter fortynning.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/171/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT: 60 ml FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapamune 1 mg/ml mikstur, oppløsning.
sirolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml Rapamune inneholder 1 mg sirolimus.
Hver 60 ml flaske med Rapamune inneholder 60 mg sirolimus.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: etanol, soya fettsyrer. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning
60 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Dato åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

Brukes innen 30 dager etter at flasken er åpnet.

Brukes innen 24 timer etter at doseringsprøyten er fylt.

Preparatet bør brukes umiddelbart etter fortynning.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/171/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONGER – PAKNINGSSTØRRELSER 30 OG 100 TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapamune 0,5 mg tabletter, drasjerte
sirolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver drasjerte tablett inneholder 0,5 mg sirolimus

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktosemonohydrat, sakkarose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 drasjerte tabletter
100 drasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke knuses, tygges eller deles.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rapamune 0,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapamune 0,5 mg tabletter
sirolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONGER – PAKNINGSSTØRRELSER 30 OG 100 TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapamune 1 mg tabletter, drasjerte
sirolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver drasjerte tablett inneholder 1 mg sirolimus

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktosemonohydrat, sakkarose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 drasjerte tabletter
100 drasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke knuses, tygges eller deles.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rapamune 1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapamune 1 mg tabletter
sirolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONGER – PAKNINGSSTØRRELSER 30 OG 100 TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapamune 2 mg tabletter, drasjerte
sirolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver drasjerte tablett inneholder 2 mg sirolimus

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktosemonohydrat, sakkarose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 drasjerte tabletter
100 drasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke knuses, tygges eller deles.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rapamune 2 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapamune 2 mg tabletter
sirolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rapamune 1mg/ml mikstur, oppløsning. sirolimus

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Rapamune er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rapamune
3. Hvordan du bruker Rapamune
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rapamune
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rapamune er og hva det brukes mot

Rapamune inneholder virkestoffet sirolimus, som tilhører en gruppe legemidler kalt immun-suppressive midler. Det hjelper til med å kontrollere kroppens immunsystem etter at du har gjennomgått en nyretransplantasjon.

Rapamune brukes hos voksne for å forhindre at kroppen din avstøter transplanterte nyrer. Det blir vanligvis brukt sammen med andre immun-suppressive legemidler kalt kortikosteroider, og i begynnelsen (de første 2-3 månedene) sammen med ciklosporin.

2. Hva du må vite før du bruker Rapamune

Bruk ikke Rapamune:

- dersom du er allergisk overfor sirolimus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya.

Advarsel og forsiktighetsregler

Kontakt lege eller apotek før du bruker Rapamune

- Hvis du har leverproblemer eller har hatt en sykdom som kan ha påvirket leveren din, fortell dette til legen din siden dette kan påvirke dosen av Rapamune som du skal ta og kan medføre at du blir nødt til å ta ytterligere blodprøver.
- Rapamune, som andre immun-suppressive legemidler, kan nedsette kroppens evne til å bekjempe infeksjoner, og kan øke risikoen for utviklingen av kreft i lymfevev og hud.
- Hvis du har kroppsmasseindeks (BMI) større enn 30 kg/m³ kan du ha økt risiko for nedsatt sårheling.
- Hvis du anses å ha stor risiko for frastøtning, f.eks. hvis du tidligere har hatt en transplantasjon som var mislykket på grunn av frastøtning.

Legen din vil utføre tester for å overvåke Rapamunenivået i blodet ditt. Legen din vil også utføre tester for å overvåke nyrefunksjonen din, fettnivåene i blodet ditt (kolesterol og/eller triglyserider) og muligens også leverfunksjonen din under behandlingen med Rapamune.

Pga. økt risiko for hudkreft bør eksponering for sollys og UV-lys begrenses ved å beskytte huden din med klær og solkrem med høy faktor.

Barn og ungdom

Det er begrenset erfaring med bruk av Rapamune hos barn og ungdom under 18 år. Bruk av Rapamune er ikke anbefalt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Rapamune

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke effekten av Rapamune og det kan derfor være nødvendig med dosejusteringer. Spesielt bør du informere legen din eller apotek hvis du bruker noen av følgende legemidler:

- andre immunsuppressive legemidler.
- antibiotika eller midler mot sopp til behandling av infeksjoner, f.eks. klaritromycin, erytromycin, telitromycin, troleandomycin, rifabutin, klotrimazol, flukonazol, itrakonazol. Det er ikke anbefalt å bruke Rapamune sammen med rifampicin, ketokonazol eller vorikonazol.
- legemidler mot høyt blodtrykk eller legemidler mot hjerteproblemer inkludert nikardipin, verapamil og diltiazem.
- antipileptiske legemidler inkludert karbamazepin, fenobarbital, fenytoin.
- legemidler som brukes til behandling av magesår eller andre gastrointestinale sykdommer, f.eks. cisaprid, cimetidin, metoklopramid.
- bromokriptin (som brukes til behandling av Parkinson's sykdom og forskjellige hormonelle forstyrrelser), danazol (som brukes til behandling av gynekologiske forstyrrelser) eller proteasehemmere (som brukes til behandling av HIV og hepatitt C som ritonavir, indinavir, boceprevir og telaprevir).
- johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Bruk av levende vaksiner bør unngås ved samtidig bruk av Rapamune. Informer legen din eller apotek om at du bruker Rapamune før du vaksineres.

Bruk av Rapamune kan føre til økte nivåer av kolesterol og triglyserider (fett i blodet) i blodet ditt, som kan kreve behandling. Legemidler av typen "statiner" og "fibrater" som benyttes ved forhøyet kolesterol og triglyserider, har vært assosiert med økt risiko for nedbryting av muskler (rabdomyolyse). Informer legen din dersom du tar legemidler som senker nivået av fett i blodet ditt.

Kombinert bruk av Rapamune sammen med angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmere (en type legemiddel som brukes for å behandle høyt blodtrykk) kan føre til allergiske reaksjoner. Informer legen din dersom du bruker noen av disse legemidlene.

Rapamune sammen med mat og drikke

Rapamune bør tas konsekvent enten med eller uten mat. Hvis du foretrekker å ta Rapamune med mat, bør du alltid ta det med mat. Hvis du foretrekker å ta Rapamune uten mat, bør du alltid ta det uten mat. Mat kan påvirke mengden legemiddel som når blodet ditt, og ved å ta legemidlet ditt på samme måte, hver gang vil blodnivået av Rapamune holde seg mer stabilt.

Rapamune bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Graviditet, amming og fertilitet

Rapamune bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke er høyst nødvendig. Du må bruke sikre prevensjonsmetoder under behandling med Rapamune og i 12 uker etter at behandlingen er avsluttet. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om Rapamune utskilles i morsmelk. Pasienter som bruker Rapamune bør slutte å amme.

Redusert antall spermier har blitt forbundet med bruken av Rapamune og normaliseres som regel etter avsluttet behandling

Kjøring og bruk av maskiner

Selv om Rapamune-behandling ikke ventes å påvirke din evne til å kjøre bil, bør du snakke med legen din hvis du er usikker.

Rapamune inneholder etanol (alkohol)

Rapamune inneholder opp til 2,5 vol % etanol (alkohol). En startdose på 6 mg inneholder opp til 150 mg alkohol, tilsvarende 3 ml øl eller 1,25 ml vin. Denne dosen alkohol kan være skadelig for dem som lider av alkoholisme, så vel som for gravide eller ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi. Alkohol kan redusere eller øke effekten av andre medisiner.

Vedlikeholdsdoser på 4 mg eller mindre inneholder små mengder etanol (100 mg eller mindre) som sannsynligvis er for små til å være skadelige.

3. Hvordan du bruker Rapamune

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil bestemme nøyaktig hvor stor dose av Rapamune du skal ta og hvor ofte du skal ta den. Følg legens instruksjoner nøye. Du må ikke forandre dosen på egenhånd.

Legen din vil gi deg en startdose på 6 mg så fort som mulig etter nyretransplantasjonen. Deretter skal du ta 2 mg Rapamune daglig, hvis ikke annet er bestemt av legen din. Dosen din vil bli justert avhengig av Rapamunenivået i blodet ditt. Legen din vil måtte ta en blodprøve for å måle Rapamunekonsentrasjonen.

Hvis du samtidig bruker ciklosporin, bør de to legemidlene tas med cirka 4 timers mellomrom.

Det anbefales at Rapamune først brukes i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider. Etter 3 måneder kan det være at legen din avbryter behandlingen med enten Rapamune eller ciklosporin, da det ikke er anbefalt å bruke disse legemidlene samtidig etter denne perioden.

Rapamune er kun til oral bruk. Ta kontakt med legen din hvis du har vanskeligheter med å ta miksturen.

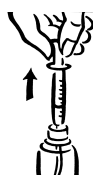
Rapamune bør tas konsekvent enten med eller uten mat.

Bruksanvisning for fortynning av Rapamune

1. Fjern sikkerhetskorken fra flasken ved å klemme merkene på korken og vri rundt. Plasser sprøyteadapteren ned i flasken til den er i kant med toppen av flasken. Prøv ikke å fjerne sprøyteadapteren når den først er ført ned i flasken.



2. Med stempelet presset helt ned settes det så en doseringssprøyte inn i åpningen på adapteren.



3. Trekk opp riktig mengde Rapamune oppløsning som forskrevet av legen din ved forsiktig å trekke stempelet opp av doseringssprøyten inntil bunnen av den svarte linjen på stempelet er på linje med det riktige merket på doseringssprøyten. Flasken skal stå oppreist mens løsningen trekkes opp. Hvis det dannes bobler i sprøyten når løsningen trekkes opp, tøm da løsningen tilbake i flasken og gjenta prosedyren.



4. Du kan ha blitt instruert i å ta Rapamune på bestemte tider på dagen. Hvis du trenger å ta medisinen med deg, fyll da sprøyten til det riktige merket, og sett en beskyttelseshette på doseringssprøyten - hetten skal kneppe på plass. Plasser så sprøyten i etuiet som følger med. Medisinen kan oppbevares i sprøyten ved romtemperatur (ikke over 25 °C) eller i kjøleskap og må brukes innen 24 timer.



5. Tøm innholdet i doseringssprøyten i et glass som inneholder minst 60 ml vann eller appelsinjuice. Rør godt i ett minutt og drikk alt sammen umiddelbart. Fyll glasset på nytt med minst 120 ml vann eller appelsinjuice, rør godt og drikk umiddelbart. Ingen andre væsker, inkludert grapefruktjuice, skal brukes til fortynning. Doseringssprøyten og beskyttelseshetten skal kun brukes én gang og deretter kastes.



Etter lagring i kjøleskap kan oppløsningen i flasken virke uklar. Hvis dette skjer, sett bare Rapamune mikstur, oppløsning i romtemperatur og rist forsiktig. Selv om oppløsningen er uklar, påvirker ikke dette kvaliteten av Rapamune.

Dersom du tar for mye av Rapamune

Hvis du har tatt mer medisin enn forskrevet, kontakt omgående lege eller legevakt. Ta med deg medisinflasken, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Rapamune

Hvis du glemmer å ta Rapamune, ta da dosen så fort du husker det unntatt hvis det er mindre enn 4 timer til du skal ta neste dose med ciklosporin. Etter dette skal du fortsette å ta medisinen som vanlig. Ta ikke dobbel dose for å ta igjen for den glemte dosen, og ta alltid Rapamune og ciklosporin med ca. 4 timers mellomrom. Hvis du glemmer en dose med Rapamune helt, bør du informere legen din.

Dersom du avbryter behandling med Rapamune

Avslutt ikke behandlingen uten at legen har bedt deg om det, da du kan risikere frastøtning av det transplanterte organet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner

Du bør **opsøke lege umiddelbart** hvis du opplever symptomer som f.eks. hevelser i ansiktet, tungen og/eller baksiden av munnen (svelget) og/eller får pusteproblemer (angioødem), eller en hudlidelse der huden kan skalle av (eksfoliativ dermatitt). Dette kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon.

Nyreskade med lavt antall blodceller (trombocytopenisk purpura/hemolytisk-uremisk syndrom)

Når Rapamune tas sammen med legemidler som kalles kalsinevrinhemmere (ciklosporin eller takrolimus), kan Rapamune øke risikoen for nyreskade med lavt antall blodplater og røde blodceller med eller uten utslett (trombocytopenisk purpura/hemolytisk-uremisk syndrom). Kontakt legen din hvis du opplever symptomer som blåmerker eller utslett, endringer i urinen din, endringer i atferd eller andre symptomer som er alvorlige, uvanlige eller langvarige.

Infeksjoner

Rapamune reduserer kroppens egne forsvarsmekanismer og forhindrer at det transplanterte organet frastøtes. Som en følge av dette, vil ikke kroppen din kunne bekjempe infeksjoner like godt som normalt. Dersom du bruker Rapamune, kan du derfor få flere infeksjoner enn normalt, som f.eks. infeksjoner i huden, munnen, mage- og tarmsystemet, lungene og urinveiene (se nedenstående oversikt). Du bør kontakte legen din hvis du opplever symptomer som er alvorlige, uvanlige eller langvarige.

Hyppighet av bivirkninger

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer

- Væskeansamling rundt nyrene
- Hevelse i kroppen, inkludert armer og ben
- Smerter
- Feber
- Hodepine
- Økt blodtrykk
- Magesmerter, diaré, forstoppelse, kvalme
- Lavt antall røde blodceller, lavt antall blodplater
- Høyt fettinnhold i blodet (kolesterol og/eller triglyserider), høyt blodsukker, lavt kaliumnivå i blodet, lavt fosfatnivå i blodet, økt laktatdehydrogenase i blodet, økt kreatinin i blodet
- Leddsmerter
- Kviser
- Urinveisinfeksjon
- Lungebetennelse og andre bakterie-, virus- og soppinfeksjoner
- Et redusert antall infeksjonsbekjempende celler i blodet (hvite blodceller)
- Diabetes
- Unormale leverfunksjonstester, økt nivå av leverenzymmer (ASAT og/eller ALAT)
- Utslett
- Forhøyede proteinverdier i urinen
- Menstruasjonsforstyrrelser (inkludert uteblitt, uregelmessig eller kraftig menstruasjon)
- Langsom sårheling (dette kan inkludere separasjon av lagene i et kirurgisk snitt eller tilsydd sår)
- Rask hjerterytme
- En generell tendens til væskeansamling i ulike vev

Vanlige: kan påvirke opp til 1 av 10 personer

- Infeksjoner (inkludert livstruende infeksjoner)
- Blodpropp i leggen
- Blodpropp i lungene
- Munnsår
- Vannansamling i buken
- Nyreskader med lavt antall blodplater og lavt antall røde blodceller, med eller uten utslett (hemolytisk-uremisk syndrom)
- Lave verdier av en type hvite blodceller kalt nøytrofile
- Benskjørhet
- Infeksjon som kan føre til lungeskade, væske rundt lungene
- Neseblødninger
- Hudkreft
- Nyreinfeksjon
- Cyster på eggstokkene
- Væskeansamling i sekken som omgir hjertet, som i noen tilfeller kan redusere hjertets evne til å pumpe blod
- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Allergiske reaksjoner
- Helvetesild
- Cytomegalovirusinfeksjon

Mindre vanlige: kan påvirke opp til 1 av 100 personer

- Kreft i lymfevevet (lymfom/ posttransplante lymfoproliferative sykdommer), kombinert lavt antall røde blodceller, hvite blodceller og blodplater
- Blødning fra lungene
- Protein i urinen, noen ganger alvorlig og assosiert med bivirkninger som opphovning

- Arrdannelse i nyrene som kan redusere nyrefunksjonen
- Økt væskeansamling i vevet på grunn av unormal lymfefunksjon
- Lavt antall blodplater, med eller uten utslett (trombocytopenisk purpura)
- Alvorlige allergiske reaksjoner som kan forårsake avskalling av huden
- Tuberkulose
- Epstein-Barr-virusinfeksjon
- Tarminfeksjon med diaré (forårsaket av bakterien *Clostridium difficile*)
- Alvorlig leverskade

Sjeldne: kan påvirke opp til 1 av 1000 personer

- Gradvis oppbygging av proteiner i lungeblærene som kan forstyrre åndedrettet
- Alvorlige allergiske reaksjoner som kan ramme blodkar (se ovenstående avsnitt om allergiske reaksjoner)

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- Posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES), et alvorlig neurologisk syndrom som har følgende symptomer: hodepine, kvalme, oppkast, forvirring, kramper og synstap. Dersom du opplever noen av disse samtidig, må du kontakte legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rapamune

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP» eller «Utløpsdato». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Oppbevar Rapamune mikstur, oppløsning i originalflasken for å beskytte mot lys.

Hvis flasken har vært åpnet, skal innholdet oppbevares i kjøleskap og brukes innen én måned. Hvis nødvendig, kan du oppbevare flasken ved romtemperatur opp til 25 °C i en kortere tidsperiode, men ikke lenger enn 24 timer.

Når doseringssprøyten har blitt fylt opp med Rapamune mikstur, oppløsning bør den oppbevares ved romtemperatur, men ikke over 25 °C, i maksimalt 24 timer.

Preparatet bør drikkes umiddelbart når innholdet i doseringssprøyten har blitt fortynnet med vann eller appelsinjuice.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rapamune

Virkestoff er sirolimus. Hver ml av Rapamune mikstur, oppløsning inneholder 1 mg sirolimus.

Andre innholdstoffer er:

Polysorbat 80 (E433) og phosal 50 PG (fosfatidylcholin, propylenglykol, monodiglyserider, etanol, soya fettsyrer og askorbylpalmitat).

Hvordan Rapamune ser ut og innholdet i pakningen

Rapamune mikstur, oppløsning er en svakt gul til gul oppløsning tilgjengelig i en 60 ml flaske.

Hver pakning inneholder: en flaske (ravfarget glass) inneholdende 60 ml Rapamune oppløsning, en sprøyteadapter, 30 doseringsprøyter (ravfarget plastikk) og et sprøyteetui.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannia

Tilvirker:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Storbritannia

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 PFE, 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 Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal
Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rapamune 0,5 mg drasjerte tabletter

Rapamune 1 mg drasjerte tabletter

Rapamune 2 mg drasjerte tabletter

sirolimus

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rapamune er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rapamune
3. Hvordan du bruker Rapamune
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rapamune
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rapamune er og hva det brukes mot

Rapamune inneholder virkestoffet sirolimus, som tilhører en gruppe legemidler kalt immun-suppressive legemidler. Det hjelper til med å kontrollere kroppens immunsystem etter at du har gjennomgått en nyretransplantasjon.

Rapamune brukes hos voksne for å forhindre at kroppen din avstøter transplanterte nyrer. Det blir vanligvis brukt sammen med andre immun-suppressive legemidler kalt kortikosteroider, og i begynnelsen (de første 2-3 månedene) sammen med ciklosporin.

2. Hva du må vite før du bruker Rapamune

Bruk ikke Rapamune:

- dersom du er allergisk overfor sirolimus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsel og forsiktighetsregler

Kontakt lege eller apotek før du bruker Rapamune.

- Hvis du har leverproblemer eller har hatt en sykdom som kan ha påvirket leveren din, fortell dette til legen din siden dette kan påvirke dosen av Rapamune som du skal ta og kan medføre at du blir nødt til å ta ytterligere blodprøver.
- Rapamune, som andre immun-suppressive legemidler, kan nedsette kroppens evne til å bekjempe infeksjoner og kan øke risikoen for utviklingen av kreft i lymfevev og hud.
- Hvis du har kroppsmasseindeks (BMI) større enn 30 kg/m³ kan du ha økt risiko for nedsatt sårheling.

- Hvis du anses å ha stor risiko for frastøtning, f.eks. hvis du tidligere har hatt en transplantasjon som var mislykket på grunn av frastøtning.

Legen din vil utføre tester for å overvåke Rapamune-nivået i blodet ditt. Legen din vil også utføre tester for å overvåke nyrefunksjonen din, fettnivåene i blodet ditt (kolesterol og/eller triglyserider) og muligens også leverfunksjonen din under behandlingen med Rapamune.

Pga. økt risiko for hudkreft bør eksponering for sollys og UV-lys begrenses ved å beskytte huden din med klær og solkrem med høy faktor.

Barn og ungdom

Det er begrenset erfaring med bruk av Rapamune hos barn og ungdom under 18 år. Bruk av Rapamune er ikke anbefalt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Rapamune

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke effekten av Rapamune og det kan derfor være nødvendig med dosejusteringer. Spesielt bør du informere legen din eller apotek hvis du bruker noen av følgende legemidler:

- andre immunsuppressive legemidler.
- antibiotika eller legemidler mot sopp til behandling av infeksjoner, f.eks. klaritromycin, erytromycin, telitromycin, troleandomycin, rifabutin, klotrimazol, flukonazol, itrakonazol. Det er ikke anbefalt å bruke Rapamune sammen med rifampicin, ketokonazol eller vorikonazol.
- legemidler mot høyt blodtrykk eller legemidler mot hjerteproblemer inkludert nikardipin, verapamil og diltiazem.
- antiepileptiske legemidler inkludert karbamazepin, fenobarbital, fenytoin.
- legemidler som brukes til behandling av magesår eller andre gastrointestinale sykdommer, f.eks. cisaprid, cimetidin, metoklopramid.
- bromokriptin (som brukes til behandling av Parkinson's sykdom og forskjellige hormonelle forstyrrelser), danazol (som brukes til behandling av gynekologiske forstyrrelser), eller proteasehemmere (som brukes til behandling av HIV og hepatitt C som ritonavir, indinavir, boceprevir og telaprevir).
- johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Bruk av levende vaksiner bør unngås ved samtidig bruk av Rapamune. Informer legen din eller apotek om at du bruker Rapamune før du vaksineres.

Bruk av Rapamune kan føre til økte nivåer av kolesterol og triglyserider (fett i blodet) i blodet ditt, som kan kreve behandling. Legemidler av typen "statiner" og "fibrater" som benyttes ved forhøyet kolesterol og triglyserider, har vært assosiert med økt risiko for nedbryting av muskler (rabdomyolyse). Informer legen din dersom du tar legemidler som senker nivået av fett i blodet ditt.

Kombinert bruk av Rapamune sammen med angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmere (en type legemiddel som brukes for å behandle høyt blodtrykk) kan føre til allergiske reaksjoner. Informer legen din dersom du bruker noen av disse legemidlene.

Rapamune sammen med mat og drikke

Rapamune bør tas konsekvent enten med eller uten mat. Hvis du foretrekker å ta Rapamune med mat, bør du alltid ta det med mat. Hvis du foretrekker å ta Rapamune uten mat, bør du alltid ta det uten mat. Mat kan påvirke mengden legemiddel som når blodet ditt, og ved å ta legemidlet ditt på samme måte, hver gang vil blodnivået av Rapamune holde seg mer stabilt.

Rapamune bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Graviditet, amming og fertilitet

Rapamune bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke er høyst nødvendig. Du må bruke sikre prevensjonsmetoder under behandling med Rapamune og i 12 uker etter at behandlingen er avsluttet. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om Rapamune utskilles i morsmelk. Pasienter som bruker Rapamune bør slutte å amme.

Redusert antall spermier har blitt forbundet med bruken av Rapamune og normaliseres som regel etter avsluttet behandling

Kjøring og bruk av maskiner

Selv om Rapamune-behandling ikke ventes å påvirke din evne til å kjøre bil, bør du snakke med legen din hvis du er usikker.

Rapamune inneholder laktose og sakkarose

Rapamune inneholder 86,4 mg laktose og opp til 215,8 mg sakkarose.. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. Hvordan du bruker Rapamune

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil bestemme nøyaktig hvor stor dose du skal ta av Rapamune og hvor ofte du skal ta den. Følg legens instruksjoner nøye. Du må ikke forandre dosen på egenhånd.

Legen din vil gi deg en startdose på 6 mg så fort som mulig etter nyretransplantasjonen. Deretter skal du ta 2 mg Rapamune daglig, hvis ikke annet er bestemt av legen din. Dosen din vil bli justert avhengig av Rapamunenivået i blodet ditt. Legen din vil måtte ta blodprøver for å måle Rapamunekonsentrasjonen.

Hvis du samtidig bruker ciklosporin, bør de to legemidlene tas med cirka 4 timers mellomrom.

Det anbefales at Rapamune først brukes i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider. Etter 3 måneder kan det være at legen din avbryter behandlingen med enten Rapamune eller ciklosporin, da det ikke er anbefalt å bruke disse legemidlene samtidig etter denne perioden.

Rapamune er kun til oral bruk. Ikke knus, tygg eller del tablettene. Ta kontakt med legen din hvis du har vanskeligheter med å ta tablettene.

Flerdoser med 0,5 mg tabletter bør ikke brukes som en erstatning for 1 mg og 2 mg tablettene da de forskjellige styrkene ikke har helt samme virkning.

Rapamune bør tas konsekvent enten med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Rapamune

Hvis du har tatt mer legemiddel enn forskrevet, kontakt omgående lege eller legevakt. Ta alltid med deg den merkede pakningen, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Rapamune

Hvis du glemmer å ta Rapamune, ta da dosen så fort du husker det unntatt hvis det er mindre enn 4 timer til du skal ta neste dose med ciklosporin. Etter dette skal du fortsette å ta legemidlet som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose, og ta alltid Rapamune og ciklosporin med ca. 4 timers mellomrom. Hvis du glemmer en dose med Rapamune helt, bør du informere legen din.

Dersom du avbryter behandling med Rapamune

Avslutt ikke behandlingen uten at legen har bedt deg om det, da du kan risikere frastøtning av det transplanterte organet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner

Du bør **oppsoke lege umiddelbart** hvis du opplever symptomer som f.eks. hevelser i ansiktet, tungen og/eller baksiden av munnen (svelget) og/eller får pusteproblemer (angioødem), eller en hudlidelse der huden kan skalle av (eksfoliativ dermatitt). Dette kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon.

Nyreskade med lavt antall blodceller (trombocytopenisk purpura/hemolytisk-uremisk syndrom)

Når Rapamune tas sammen med legemidler som kalles kalsinevrinhemmere (ciklosporin eller takrolimus), kan Rapamune øke risikoen for nyreskade med lavt antall blodplater og røde blodceller med eller uten utslett (trombocytopenisk purpura/hemolytisk-uremisk syndrom). Kontakt legen din hvis du opplever symptomer som blåmerker eller utslett, endringer i urinen din, endringer i atferd eller andre symptomer som er alvorlige, uvanlige eller langvarige.

Infeksjoner

Rapamune reduserer kroppens egne forsvarsmekanismer og forhindrer at det transplanterte organet frastøtes. Som en følge av dette, vil ikke kroppen din kunne bekjempe infeksjoner like godt som normalt. Dersom du bruker Rapamune, kan du derfor få flere infeksjoner enn normalt, som f.eks. infeksjoner i huden, munnen, mage- og tarmsystemet, lungene og urinveiene (se nedenstående oversikt). Du bør kontakte legen din hvis du opplever symptomer som er alvorlige, uvanlige eller langvarige.

Hyppighet av bivirkninger

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer

- Væskeansamling rundt nyrene
- Hevelse i kroppen, inkludert armer og ben
- Smerter
- Feber

- Hodepine
- Økt blodtrykk
- Magesmerter, diaré, forstoppelse, kvalme
- Lavt antall røde blodceller, lavt antall blodplater
- Høyt fettinnhold i blodet (kolesterol og/eller triglyserider), høyt blodsukker, lavt kaliumnivå i blodet, lavt fosfatnivå i blodet, økt laktatdehydrogenase i blodet, økt kreatinin i blodet
- Leddsmerter
- Kviser
- Urinveisinfeksjon
- Lungebetennelse og andre bakterie-, virus- og soppinfeksjoner
- Et redusert antall infeksjonsbekjempende celler i blodet (hvite blodceller)
- Diabetes
- Unormale leverfunksjonstester, økt nivå av leverenzymmer (ASAT og/eller ALAT)
- Utslett
- Forhøyede proteinverdier i urinen
- Menstruasjonsforstyrrelser (inkludert uteblitt, uregelmessig eller kraftig menstruasjon)
- Langsom sårheling (dette kan inkludere separasjon av lagene i et kirurgisk snitt eller tilsydd sår)
- Rask hjerterytme
- En generell tendens til væskeansamling i ulike vev

Vanlige: kan påvirke opp til 1 av 10 personer

- Infeksjoner (inkludert livstruende infeksjoner)
- Blodpropp i leggen
- Blodpropp i lungene
- Munnsår
- Vannansamling i buken
- Nyreskader med lavt antall blodplater og lavt antall røde blodceller, med eller uten utslett (hemolytisk-uremisk syndrom)
- Lave verdier av en type hvite blodceller kalt nøytrofile
- Benskjørhet
- Infeksjon som kan føre til lungeskade, væske rundt lungene
- Neseblødninger
- Hudkreft
- Nyreinfeksjon
- Cyster på eggstokkene
- Væskeansamling i sekken som omgir hjertet, som i noen tilfeller kan redusere hjertets evne til å pumpe blod
- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Allergiske reaksjoner
- Helvetesild
- Cytomegalovirusinfeksjon

Mindre vanlige: kan påvirke opp til 1 av 100 personer

- Kreft i lymfevevet (lymfom/ posttransplante lymfoproliferative sykdommer), kombinert lavt antall røde blodceller, hvite blodceller og blodplater
- Blødning fra lungene
- Protein i urinen, noen ganger alvorlig og assosiert med bivirkninger som opphovning
- Arrdannelse i nyrene som kan redusere nyrefunksjonen
- Økt væskeansamling i vevet på grunn av unormal lymfefunksjon
- Lavt antall blodplater, med eller uten utslett (trombocytopenisk purpura)
- Alvorlige allergiske reaksjoner som kan forårsake avskalling av huden
- Tuberkulose
- Epstein-Barr-virusinfeksjon
- Tarminfeksjon med diaré (forårsaket av bakterien *Clostridium difficile*)
- Alvorlig leverskade

Sjeldne: kan påvirke opp til 1 av 1000 personer

- Gradvis oppbygging av proteiner i lungeblærene som kan forstyrre åndedrettet
- Alvorlige allergiske reaksjoner som kan ramme blodkar (se ovenstående avsnitt om allergiske reaksjoner)

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- Posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES), et alvorlig neurologisk syndrom som har følgende symptomer: hodepine, kvalme, oppkast, forvirring, kramper og synstap. Dersom du opplever noen av disse samtidig, må du kontakte legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rapamune

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter ”EXP” eller ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rapamune

Virkestoff er sirolimus.

Hver Rapamune 0,5 mg drasjerte tablett inneholder 0,5 mg sirolimus.

Hver Rapamune 1 mg drasjerte tablett inneholder 1 mg sirolimus.

Hver Rapamune 2 mg drasjerte tablett inneholder 2 mg sirolimus.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: Laktosemonohydrat, makrogol, magnesiumstearat, talkum.

Tablettdrasjering: Makrogol, glyserolmonooleat, farmasøytisk poleringsmiddel, kalsiumsulfat, mikrokrySTALLinsk cellulose, sakkarose, titandioksid, poloksamer 188, α -tokoferol, povidon, karnaubavoks, trykkfarge (skjellakk, rødt jernoksid, propylenglykol, ammoniumhydroksid, simetikon). 0,5 mg og 2 mg tablettene inneholder også gult jernoksid (E172) og brunt jernoksid (E172).

Hvordan Rapamune ser ut og innholdet i pakningen

Rapamune 0,5 mg er gyllenbrunfargede, trekantede, drasjerte tabletter merket med ”RAPAMUNE 0.5 mg” på en side.

Rapamune 1 mg er hvitfargede, trekantede, drasjerte tabletter merket med ”RAPAMUNE 1 mg” på en side.

Rapamune 2 mg er gul-beigefargede, trekantede, drasjerte tabletter merket med ”RAPAMUNE 2 mg” på en side.

Tablettene kommer i blisterpakninger à 30 og 100 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannia

Tilvirker:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Irland

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 PFE, 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 Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.