

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rapamune 1 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje sirolimusum 1 mg.

Jedna 60ml lahvička obsahuje sirolimusum 60 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje až 25 mg ethanolu, přibližně 350 mg propylenglykolu (E1520) a 20 mg sójového oleje.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Světle žlutý až žlutý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rapamune je indikován u dospělých pacientů k profylaxi orgánové rejekce po transplantaci ledviny s nízkým až středním imunologickým rizikem. V prvních 2–3 měsících po transplantaci se přípravek Rapamune doporučuje podávat v kombinaci s mikroemulzí cyklosporinu a kortikosteroidy. V udržovací terapii přípravkem Rapamune s kortikosteroidy je možno pokračovat pouze tehdy, jestliže může být mikroemulze cyklosporinu postupně vysazena (viz bod 4.2 a 5.1).

Přípravek Rapamune je indikován k léčbě pacientů se sporadickou lymfangioleiomyomatózou se středně těžkým onemocněním plic nebo zhoršující se funkcí plic (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Profylaxe orgánové rejekce

Léčba má být zahájena a udržována pod vedením dostatečně erudovaného odborníka v transplantační medicíně.

Počáteční terapie (2–3 měsíce po transplantaci)

Obvyklým dávkovacím režimem pro přípravek Rapamune je podání jednorázové perorální dávky 6 mg co nejdříve po transplantaci a následovně 2 mg jednou denně, dokud nejsou k dispozici výsledky terapeutického monitorování léčivého přípravku (viz *Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávkování*). Pak musí být dávka přípravku Rapamune individuálně upravena tak, aby bylo dosaženo minimální hladiny v rovnovážném stavu 4–12 ng/ml plné krve (stanoveno chromatograficky). Dávkování přípravku Rapamune má být optimalizováno s režimem postupného snižování dávky steroidů a mikroemulze cyklosporinu. Po první 2–3 měsíce po transplantaci se doporučuje udržovat minimální koncentraci cyklosporinu v rovnovážném stavu v rozmezí 150–400 ng/ml (stanoveno monoklonálně nebo tomu odpovídající technikou), (viz bod 4.5).

Ke snížení variability má být přípravek Rapamune podáván ve stejnou dobu ve vztahu k cyklosporinu,

4 hodiny po podání cyklosporinu, a vždy stejně, buď s jídlem, nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Udržovací terapie:

Během 4–8 týdnů má být cyklosporin postupně vysazen a dávkování přípravku Rapamune má být upraveno tak, aby bylo dosaženo minimální hladiny v rovnovážném stavu 12–20 ng/ml plné krve (stanoveno chromatograficky; viz *Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávkování*). Přípravek Rapamune má být podáván s kortikosteroidy. U pacientů, u kterých bylo vysazení cyklosporinu buď neúspěšné, nebo se o ně nelze pokusit, se kombinace cyklosporinu a přípravku Rapamune nemá podávat déle než 3 měsíce po transplantaci. U takových pacientů, je-li to klinicky vhodné, má být přípravek Rapamune vysazen a má být zahájen alternativní imunosupresivní režim.

Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávky

Hladiny sirolimu v plné krvi mají být pečlivě monitorovány u následujících skupin pacientů:

- 1) pacientů s jaterními poruchami
- 2) při současném podávání induktorů nebo inhibitorů CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu (P-gp) a po jejich vysazení (viz bod 4.5) a/nebo
- 3) jestliže dávkování cyklosporinu je značně sníženo nebo ukončeno, neboť tyto skupiny budou mít s velkou pravděpodobností zvláštní požadavky na dávkování.

Terapeutické monitorování léčivého přípravku nemá být jediným podkladem pro úpravu léčby sirolimem. Mají být pečlivě sledovány klinické známky/symptomy, biopsie tkání a laboratorní parametry.

Většina pacientů, kteří dostávali 2 mg přípravku Rapamune 4 hodiny po podání cyklosporinu, měli minimální koncentraci sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v cílovém rozmezí od 4 do 12 ng/ml (vyjádřeno v chromatograficky stanovených hodnotách). Optimální terapie vyžaduje monitorování terapeutických koncentrací léčiva u všech pacientů.

Optimálně má být úprava dávky přípravku Rapamune založena na více než jedné minimální hladině v rovnovážném stavu získané po více než 5 dnech po předchozí změně dávky.

Pacienti mohou být při léčbě převedeni z lékové formy perorálního roztoku na tablety při zachování stejného dávkování v mg. K potvrzení, že se hladina minimální koncentrace pohybuje v požadovaném cílovém rozmezí, se doporučuje měření minimální koncentrace za 1–2 týdny po změně lékové formy nebo síly tablety.

Po ukončení terapie cyklosporinem je doporučena cílová minimální koncentraci sirolimu v rovnovážném stavu v rozmezí od 12 do 20 ng/ml (stanoveno chromatograficky). Cyklosporin inhibuje metabolismus sirolimu, a proto při ukončení podávání cyklosporinu se hladina sirolimu sníží, pokud se dávka sirolimu nezvýší. Vezmeme-li v úvahu absenci farmakokinetické interakce (dvojnásobné zvýšení) a zvýšený imunosupresivní požadavek při absenci cyklosporinu (dvojnásobné zvýšení), bude nutná v průměru 4× vyšší dávka sirolimu. Podíl, o který se zvýšila dávka sirolimu, by měl odpovídat podílu odstraněného cyklosporinu.

Je-li potřeba upravit dávkování v průběhu udržovací terapie (po ukončení podávání cyklosporinu), u většiny pacientů může být úprava založena na jednoduchém výpočtu: nová dávka přípravku Rapamune = stávající dávka x (cílová koncentrace/stávající koncentrace). Je-li nezbytné podstatně zvýšit minimální koncentraci sirolimu, je třeba zvážit přidání ještě úvodní dávky k nové udržovací dávce: úvodní dávka přípravku Rapamune = 3 x (nová udržovací dávka – stávající udržovací dávka). Maximální dávka přípravku Rapamune podaná v jednom dni by neměla převýšit 40 mg. Jestliže v důsledku přidání úvodní dávky odhadovaná denní dávka převýší 40 mg, má být úvodní dávka podávána 2 dny. Minimální koncentrace sirolimu má být monitorována minimálně 3 až 4 dny po úvodní dávce (dávkách).

Doporučované rozmezí 24hodinové minimální koncentrace pro sirolimus je založeno na chromatografických metodách. K měření koncentrací sirolimu v plné krvi se používají různé

analytické metody. Běžně se v klinické praxi měří koncentrace sirolimu v plné krvi chromatografickou metodou a imunoanalýzou. Hodnoty koncentrací získané těmito rozdílnými metodami nelze vzájemně zaměňovat. Všechny koncentrace sirolimu uváděné v tomto Souhrnu údajů o přípravku byly měřeny chromatograficky nebo byly přepočteny na ekvivalenty chromatografické metody. Úpravy dávek k cílovému rozmezí se provádí na základě metody použité ke stanovení minimálních koncentrací sirolimu v rovnovážném stavu. Protože výsledky jsou závislé na analytické metodě a laboratoři a mohou se v průběhu času měnit, úpravy dávek k cílovému terapeutickému rozmezí musí být provedeny s detailní znalostí použité místně specifické analytické metody. Lékaři by proto měli být průběžně informováni odpovědnými zástupci místních laboratoří o používaných metodách pro stanovení koncentrace sirolimu v dané laboratoři.

Pacienti se sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM)

Léčba má být zahájena a udržována pod vedením dostatečně erudovaného odborníka.

U pacientů s S-LAM má být počáteční dávka přípravku Rapamune 2 mg/den. Za 10 až 20 dní je třeba změřit minimální koncentraci sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi a upravit dávkování tak, aby se koncentrace udržovala v rozmezí 5 až 15 ng/ml.

U většiny pacientů může být úprava dávky založena na jednoduchém výpočtu: nová dávka přípravku Rapamune = stávající dávka x (cílová koncentrace / stávající koncentrace). Časté úpravy dávky přípravku Rapamune vycházející z koncentrací sirolimu v nerovnovážném stavu mohou způsobit předávkování nebo poddávkování, neboť sirolimus má dlouhý poločas vylučování. Po úpravě udržovací dávky přípravku Rapamune musí pacienti dostávat tuto novou dávku po dobu nejméně 7 až 14 dní, než se provede další úprava dávkování na základě monitorování koncentrací. Po dosažení stabilní dávky se monitorování hladiny léku provádí alespoň jednou za 3 měsíce.

Údaje z kontrolovaných studií léčby S-LAM delší než jeden rok nejsou v současnosti k dispozici, přínosy léčby je tudíž nutné při dlouhodobém podávání vyhodnocovat opakovaně.

Zvláštní skupiny pacientů

Černošská populace

Existují pouze omezené informace svědčící o tom, že černošští příjemci transplantované ledviny (převážně Afroameričané) vyžadují vyšší dávky a vyšší minimální hladiny sirolimu k dosažení stejné účinnosti jako u nečernošských pacientů. Údaje o účinnosti a bezpečnosti jsou příliš omezené, než aby dovolily speciální doporučení pro použití sirolimu u černošských příjemců.

Starší pacienti

Klinické studie s přípravkem Rapamune ve formě perorálního roztoku neobsahovaly dostatečný počet pacientů starších 65 let, aby bylo možno určit, zda tito odpovídají na léčbu odlišně od mladších pacientů (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nevyžaduje se žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou jaterních funkcí může být snížena clearance sirolimu (viz bod 5.2). U pacientů se závažnou jaterní poruchou se doporučuje snížit udržovací dávku přípravku Rapamune přibližně o jednu polovinu.

U pacientů s poruchou jaterních funkcí se doporučuje pozorně monitorovat minimální hladinu sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi (viz *Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávkování*). Není nutné upravovat úvodní dávku přípravku Rapamune.

Pacienti se závažnou jaterní poruchou mají být monitorováni každých 5 až 7 dnů, dokud 3 po sobě jdoucí minimální hladiny v rovnovážném stavu po úpravě dávky nebo po úvodní dávce neprokážou

stabilní koncentrace sirolimu, neboť kvůli prodlouženému poločasu vylučování se rovnovážného stavu dosahuje se zpožděním.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rapamune u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny.

Údaje, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze však poskytnout žádné doporučení k dávkování.

Způsob podání

Přípravek Rapamune je určen pouze k perorálnímu podávání.

Ke snížení variability má být přípravek Rapamune užíván vždy stejně buď s jídlem, nebo bez jídla.

Grapefruitový džus by měl být vyloučen ze stravy (viz bod 4.5).

Návod na ředění léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Rapamune perorální roztok obsahuje sójový olej. Pacienti alergičtí na burské oříšky nebo sóju nesmí tento lék užívat.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Rapamune nebyl dostatečně studován u pacientů po transplantaci ledviny s vysokým imunologickým rizikem, proto se u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz bod 5.1).

U pacientů po transplantaci ledviny s opožděným nástupem funkce štěpu může sirolimus zpozdit obnovení jeho renálních funkcí.

Hypersenzitivní reakce

Podávání sirolimu bylo spojeno s hypersenzitivními reakcemi včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, angioedému, exfoliativní dermatitidy a alergické vaskulitidy (viz bod 4.8).

Současné podávání s jinými léky

Imunosupresivní látky (pouze u pacientů po transplantaci ledviny)

V klinických studiích byl sirolimus podáván současně s následujícími látkami: takrolimem, cyklosporinem, azathioprinem, mofetil-mykofenolátem, kortikosteroidy a cytotoxickými protilátkami. Sirolimus nebyl rozsáhle zkoušen v kombinaci s jinými imunosupresivními látkami.

Při současném podávání přípravku Rapamune a cyklosporinu mají být sledovány renální funkce. U pacientů se zvýšenou hladinou sérového kreatininu se má uvažovat o odpovídajícím přizpůsobení imunosupresivního režimu. Při současném podávání dalších látek, o nichž je známo, že poškozují renální funkce, je třeba zvýšené pozornosti.

Pacienti léčení cyklosporinem a přípravkem Rapamune měli po 3 měsících vyšší sérovou hladinu kreatininu a nižší vypočítanou hodnotu glomerulární filtrace ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů léčených cyklosporinem a placebem nebo cyklosporinem a azathioprinem. Pacienti s úspěšně vysazeným cyklosporinem měli nižší sérové hladiny kreatininu a vyšší hodnoty vypočítané glomerulární filtrace, jakož i nižší výskyt malignit ve srovnání s pacienty, u nichž se pokračovalo v podávání cyklosporinu. Nelze doporučit nepřetržité podávání cyklosporinu současně s přípravkem

Rapamune v udržovací terapii.

Na základě informací z dalších klinických studií se nedoporučuje použití přípravku Rapamune, mofetil-mykofenolátu a kortikosteroidů v kombinaci s indukcí protilátek (IL2R Ab) proti receptoru IL-2 u pacientů s *de novo* transplantovanou ledvinou (viz bod 5.1).

Doporučuje se pravidelné monitorování množství vylučovaných proteinů močí. Ve studii hodnotící konverzi z inhibitorů kalcineurinu na přípravek Rapamune v udržovací terapii pacientů po transplantaci ledviny bylo od 6. do 24. měsíce po konverzi na přípravek Rapamune často pozorováno zvýšené vylučování proteinů močí (viz bod 5.1). U 2 % pacientů ve studii byl také hlášen nový nástup nefrózy (nefrotický syndrom), (viz bod 4.8). V otevřené randomizované studii byla konverze z inhibitoru kalcineurinu takrolimu na přípravek Rapamune u pacientů po transplantaci ledviny spojována s nepříznivým bezpečnostním profilem bez přínosu účinnosti, a proto ji nelze doporučit (viz bod 5.1).

Současné podávání přípravku Rapamune s inhibitorem kalcineurinu může zvýšit riziko hemolyticko-uremického syndromu/tromboticko-trombocytopenické purpury/trombotické mikroangiopatie (HUS/TTP/TMA) vyvolaných inhibitorem kalcineurinu.

Inhibitory HMG-CoA reductázy

V klinických studiích bylo dobře tolerováno současné podávání přípravku Rapamune a inhibitorů HMG-CoA reductázy a/nebo fibrátů. Pacienti léčení přípravkem Rapamune s cyklosporinem nebo bez cyklosporinu mají být sledováni pro zvýšené lipidy a pacienti, kterým je podáván inhibitor HMG-CoA reductázy a/nebo fibrát, mají být v průběhu terapie sledováni pro možnost rozvoje rhabdomyolýzy a dalších nežádoucích účinků popsanych v SPC těchto látek.

Isoenzymy cytochromu P450 a P-glykoprotein

Nedoporučuje se podávat sirolimus současně se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo multilékové efluxní pumpy P-glykoproteinu (P-gp) (jako ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telithromycin, nebo klarithromycin), které mohou zvýšit hladinu sirolimu v krvi.

Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A4 a/nebo P-gp (jako rifampicin, rifabutin) se nedoporučuje.

Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání induktorů nebo inhibitorů CYP3A4 a/nebo P-gp, doporučuje se v průběhu jejich souběžného podávání se sirolimem a po jejich vysazení monitorovat minimální koncentrace sirolimu v plné krvi a sledovat klinický stav pacienta. Může být nutná úprava dávky sirolimu (viz body 4.2 a 4.5).

Angioedém

Současné podávání přípravku Rapamune s inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) vedlo k reakcím typu angioneurotického edému. Zvýšené hladiny sirolimu způsobené například interakcí se silnými inhibitory CYP3A4 (při současném podávání ACE inhibitorů či bez něj) mohou potencovat rozvoj angioedému (viz bod 4.5). V některých případech angioedém odezněl po ukončení podávání přípravku Rapamune či po snížení jeho dávky.

Zvýšené četnosti akutní rejekce potvrzené biopsií (BCAR) byly pozorovány u pacientů po transplantaci ledviny při současném podávání sirolimu s ACE inhibitory (viz bod 5.1). Pacienti užívající sirolimus mají být při současném užívání ACE inhibitorů pečlivě sledováni.

Očkování

Imunosupresiva mohou ovlivňovat odpověď na očkování. V průběhu léčení imunosupresivy, včetně přípravku Rapamune, může být očkování méně účinné. V průběhu užívání přípravku Rapamune je třeba se vyhnout podání živých vakcín.

Malignity

Imunosuprese může vést ke zvýšené vnímavosti k infekci a k možnému rozvoji lymfomu a dalších malignit, zejména kožních (viz bod 4.8). U pacientů se zvýšeným rizikem rakoviny kůže má být jako obvykle omezena expozice slunečnímu světlu a ultrafialovému (UV) záření nošením ochranného oděvu a používáním krémů s vysokým ochranným faktorem.

Infekce

Nadměrné potlačení imunitního systému může také zvýšit náchylnost k infekcím, včetně oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoálních), fatálním infekcím a sepsi.

Mezi těmito stavy u pacientů po transplantaci ledviny jsou virová nefropatie spojená s BK virem a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojená s JC virem. Tyto infekce mají často vztah k celkové vysoké imunosupresivní zátěži a mohou vést k závažným nebo fatálním stavům, o nichž by lékaři měli uvažovat při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se renální funkcí nebo s neurologickými symptomy.

U pacientů po transplantaci ledviny, kterým nebyla podávána antimikrobiální profylaxe, byly hlášeny případy pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii*. Proto má být prvních 12 měsíců po transplantaci podávána antimikrobiální profylaxe proti *Pneumocystis carinii*.

První 3 měsíce po transplantaci ledviny se doporučuje profylaxe proti cytomegaloviru (CMV), obzvláště u pacientů se zvýšeným rizikem onemocnění CMV.

Jaterní porucha

U pacientů s jaterní poruchou se doporučuje pečlivě sledovat minimální hladiny sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi. U pacientů se závažnou jaterní poruchou se doporučuje snížit udržovací dávku přibližně o jednu polovinu na základě snížené clearance (viz body 4.2 a 5.2). Protože tito pacienti mají prodloužený poločas vylučování, mělo by se terapeutické monitorování po úvodní dávce nebo po změně dávky provádět po delší časové období až do dosažení stabilních koncentrací (viz body 4.2 a 5.2).

Populace po transplantaci plic a jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Rapamune v rámci imunosupresivní terapie po transplantaci jater nebo plic nebyla stanovena, proto se takové podávání nedoporučuje.

Ve dvou klinických studiích u pacientů s *de novo* transplantovanými játry bylo podávání sirolimu s cyklosporinem nebo s takrolimem spojeno se zvýšeným počtem trombóz jaterních arterií, což většinou vedlo ke ztrátě štěpu nebo k úmrtí.

Klinická studie u pacientů po transplantaci jater, randomizovaných na pacienty, u nichž došlo ke konverzi z režimu založeného na inhibitech kalcineurinu (CNI) na režim založený na sirolimu, a pacienty, kteří pokračovali v režimu založeném na inhibitech kalcineurinu (CNI), 6-144 měsíců po transplantaci jater neprokázala superioritu glomerulární filtrace (GFR), upravené podle výchozích hodnot, po 12 měsících (-4,45 ml/min u skupiny, kde byla provedena konverze, versus -3,07 ml/min u skupiny, která pokračovala v režimu založeném na CNI). Studie také neprokázala non-inferioritu četnosti kombinované ztráty štěpu a chybi údaje o přežití nebo úmrtnosti ve skupině pacientů léčených sirolimem po konverzi v porovnání se skupinou pokračující v léčení CNI. Četnost úmrtí ve skupině léčené sirolimem po konverzi byla vyšší než ve skupině pokračující v léčení CNI, i když četnosti se nelišily signifikantně. Četnosti předčasného ukončení studie, všech nežádoucích účinků (a zvláště infekcí), a akutní rejekce štěpu jater, prokázané biopsií po 12 měsících, byly všechny signifikantně

vyšší ve skupině pacientů léčených sirolimem po konverzi v porovnání se skupinou pokračující v léčení CNI.

U pacientů s *de novo* transplantovanými plicemi, u nichž byl sirolimus součástí imunosupresivního režimu, byly zjištěny případy dehiscence bronchiální anastomózy končící většinou smrtí.

Systémové účinky

U pacientů užívajících přípravek Rapamune bylo také hlášeno zhoršené nebo opožděné hojení ran zahrnující lymfokélu u pacientů po transplantaci ledviny a dehiscenci ran. Podle údajů lékařské literatury mohou mít pacienti s body mass indexem (BMI) vyšším než 30 kg/m² zvýšené riziko abnormálního hojení ran.

U pacientů užívajících přípravek Rapamune bylo také hlášeno hromadění tekutiny zahrnující periferní edémy, lymfedém, pleurální výpotek a perikardiální výpotek (včetně hemodynamicky signifikantních výpotků u dětí a dospělých).

Použití přípravku Rapamune vyvolalo zvýšení hladin cholesterolu a triglyceridů v séru, které může vyžadovat léčení. Pacientům léčeným přípravkem Rapamune mají být laboratorně stanovovány hladiny tuků a při zjištění hyperlipidemie mají být provedena následná opatření, jako je dieta, cvičení a podávání léků snižujících hladinu lipidů. U pacientů se stanovenou hyperlipidemií má být před zahájením imunosupresivního režimu s přípravkem Rapamune vyhodnocen poměr rizika a přínosu. Podobně má být znovu vyhodnocen poměr rizika a přínosu při pokračování terapie přípravkem Rapamune u pacientů se závažnou neovládnutelnou hyperlipidemií.

Ethanol

Přípravek Rapamune perorální roztok obsahuje až 3,17 obj. % ethanolu (alkohol). 6 mg nárazové dávky obsahuje až 150 mg alkoholu, což odpovídá 3,80 ml piva nebo 1,58 ml vína. Tato dávka alkoholu může být škodlivá pro nemocné, kteří trpí alkoholismem, a měla by být brána v úvahu při podávání těhotným nebo kojícím ženám, dětem a vysoce rizikovým skupinám, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo epilepsií.

Udržovací dávky 4 mg nebo méně obsahují malé množství ethanolu (100 mg nebo méně) a je pravděpodobné, že jsou příliš nízké, aby byly škodlivé.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sirolimus je rozsáhle metabolizován izozymem CYP3A4 ve střevní stěně a v játrech. Sirolimus je také substrátem pro efluxní pumpu mnoha léčiv, P-glykoprotein (P-gp), nacházející se v tenkém střevě. Proto absorpce a následné vylučování sirolimu mohou být ovlivňovány látkami, působícími na tyto proteiny. Inhibitory CYP3A4 (jako ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telithromycin, nebo klarithromycin) snižují metabolismus sirolimu a zvyšují hladiny sirolimu. Induktory CYP3A4 (jako rifampicin nebo rifabutin) zvyšují metabolismus sirolimu a snižují hladiny sirolimu. Současné podávání sirolimu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP3A4 se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Rifampicin (induktor CYP3A4)

Podání opakovaných dávek rifampicinu po jedné dávce 10 mg perorálního roztoku přípravku Rapamune snížilo koncentraci sirolimu v plné krvi přípravku Rapamune. Rifampicin zvýšil clearance sirolimu přibližně 5,5-krát a snížil AUC přibližně o 82% a C_{max} přibližně o 71%. Současné podávání rifampicinu a sirolimu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Podání opakovaných dávek ketokonazolu signifikantně ovlivnilo rychlost a rozsah absorpce a expozici

sirolimu z perorálního roztoku přípravku Rapamune, což se projevilo zvýšením $C_{\max}$ 4,4-krát, $t_{\max}$ 1,4-krát a AUC 10,9-krát. Současné podávání sirolimu a ketokonazolu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Vorikonazol (inhibitor CYP3A4)

Po současném podávání sirolimu (jednotlivá dávka 2 mg) s vícedávkovým perorálním podáním vorikonazolu (první den 400 mg každých 12 hodin, pak 100 mg každých 12 hodin po 8 dní) zdravým subjektům bylo hlášeno zvýšení $C_{\max}$ a AUC o sedmínásobek, resp. jedenáctinásobek. Současné podávání sirolimu a vorikonazolu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Diltiazem (inhibitor CYP3A4)

Podání 10 mg perorálního roztoku přípravku Rapamune současně se 120 mg diltiazemu signifikantně ovlivnilo biologickou dostupnost sirolimu. $C_{\max}$ sirolimu byla zvýšena 1,4-krát, $t_{\max}$ zvýšen 1,3-krát a AUC zvýšen 1,6-krát. Sirolimus neovlivnil farmakokinetiku diltiazemu a metabolitů desacetyldiltiazemu a desmetyldiltiazemu. Při současném podání sirolimu a diltiazemu má být sledována hladina sirolimu v krvi a může být nezbytné upravit dávkování.

Verapamil (inhibitor CYP3A4)

Vícedávkové podávání verapamilu a sirolimu perorálního roztoku signifikantně ovlivnilo podíl a rozsah absorpce obou léků. $C_{\max}$ sirolimu v plné krvi se zvýšila 2,3-krát, $t_{\max}$ 1,1-krát a AUC 2,2-krát. $C_{\max}$ a AUC S(-) verapamilu v plasmě se zvýšily 1,5-krát a $t_{\max}$ se snížila o 24%. Hladiny sirolimu by měly být monitorovány a mělo by se uvažovat o vhodném snížení dávek obou léků.

Erythromycin (inhibitor CYP3A4)

Vícedávkové podávání erythromycinu a sirolimu perorálního roztoku signifikantně zvýšilo podíl a rozsah absorpce obou léků. $C_{\max}$ sirolimu v plné krvi se zvýšila 4,4-krát, $t_{\max}$ 1,4-krát a AUC 4,2-krát. $C_{\max}$ báze erythromycinu v plasmě se zvýšila 1,6-krát, $t_{\max}$ 1,3-krát a AUC 1,7-krát. Hladiny sirolimu by měly být monitorovány a mělo by se uvažovat o vhodném snížení dávek obou léků.

Cyklosporin (substrát pro CYP3A4)

Rychlost a rozsah absorpce sirolimu byly signifikantně zvýšeny cyklosporinem A (CsA). Sirolimus podávaný současně (5 mg) s cyklosporinem a 2 hodiny (5 mg) a 4 hodiny (10 mg) po cyklosporinu (300 mg) měl za následek zvýšení AUC sirolimu přibližně o 183%, 141%, resp. 80%. Účinek cyklosporinu se rovněž odrazil zvýšením $C_{\max}$ a $t_{\max}$ sirolimu. $C_{\max}$ a AUC sirolimu zůstaly nezměněny, když byl sirolimus podán 2 hodiny před podáním cyklosporinu. Jednotlivá dávka sirolimu, pokud byla podána současně nebo se 4hodinovým odstupem, neovlivnila u zdravých dobrovolníků farmakokinetiku cyklosporinu (mikroemulze). Doporučuje se podávat přípravek Rapamune 4 hodiny po aplikaci cyklosporinu (mikroemulze).

Kanabidiol (inhibitor P-gp)

Při současném užívání s kanabidiolem byly hlášeny zvýšené hladiny sirolimu v krvi. Souběžné podávání kanabidiolu s jiným perorálně podávaným inhibitorem mTOR ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo v důsledku inhibice intestinálního efluxu P-gp kanabidiolem ke zvýšení expozice inhibitoru mTOR přibližně 2,5krát jak pro $C_{\max}$, tak pro AUC. Při současném podávání kanabidiolu a přípravku Rapamune je třeba postupovat s opatrností, příjemž je třeba pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků. Sledujte hladinu sirolimu v krvi a podle potřeby upravte dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Perorální antikoncepce

Nebyla pozorována signifikantní farmakokinetická interakce mezi perorálním roztokem přípravku Rapamune a 0,3 mg norgestrelu/0,03 mg ethinylestradiolu. I když výsledky studie interakcí po jednotlivé dávce léčiva svědčí o nepřítomnosti farmakokinetické interakce s perorálními kontraceptivy, výsledky nemohou vyloučit možnost změn farmakokinetiky, které mohou ovlivnit účinnost perorální antikoncepce v průběhu dlouhodobé terapie přípravkem Rapamune.

Další možné interakce

Inhibitory CYP3A4 mohou snížit metabolismus sirolimu a zvýšit jeho hladinu v krvi. Mezi tyto inhibitory patří některá antimykotika (např. klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol), některá antibiotika (např. troleandomycin, telithromycin, klarithromycin), některé inhibitory proteáz (např. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nikardipin, bromokryptin, cimetidin, danazol a letermovir.

Induktory CYP3A4 mohou zvýšit metabolismus sirolimu a snížit jeho hladinu v krvi (jako třezalka tečkovaná – *Hypericum perforatum*, antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin).

I když sirolimus inhibuje lidský jaterní mikrosomální cytochrom P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5 *in vitro*, nepředpokládá se, že inhibuje aktivitu těchto izozymů *in vivo*, protože k vyvolání inhibice jsou nutné mnohem vyšší koncentrace než koncentrace, kterých bylo dosaženo u pacientů užívajících terapeutické dávky přípravku Rapamune. Inhibitory P-gp mohou snížit eflux sirolimu ze střevních buněk a zvýšit jeho hladinu.

Grapefruitový džus ovlivňuje metabolismus zprostředkovaný CYP3A4 a měl by proto být vyloučen ze stravy.

Po látkách zvyšujících kinetiku gastrointestinálního traktu jako cisaprid a metoklopramid mohou být pozorovány farmakokinetické interakce.

Klinicky významné farmakokinetické interakce nebyly pozorovány mezi sirolimem a následujícími látkami: aciklovir, atorvastatin, digoxin, glibenklamid, methylprednisolon, nifedipin, prednisolon a trimethoprim/sulfamethoxazol.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

V průběhu terapie přípravkem Rapamune a po 12 týdnů po ukončení jeho podávání musí být používána účinná antikoncepce (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání sirolimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí není známo. Přípravek Rapamune nemá být podáván v průběhu těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. V průběhu terapie přípravkem Rapamune a po 12 týdnů po ukončení jeho podávání musí být používána účinná antikoncepce.

Kojení

Po podání radioaktivně značeného sirolimu je radioaktivita vylučována do mléka kojících potkanů. Není známo, zda se sirolimus vylučuje do lidského mateřského mléka. Pro možné nežádoucí účinky

sirolimu na kojené děti má být kojení během léčby přípravkem Rapamune přerušeno.

Fertilita

U některých pacientů léčených přípravkem Rapamune bylo pozorováno zhoršení parametrů spermií. Tyto účinky byly ve většině případů reverzibilní po ukončení podávání přípravku Rapamune (viz bod 5.3.).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není známo, že by přípravek Rapamune ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Nebyly provedeny studie sledující ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované při profylaxi orgánové rejekce po transplantaci ledviny

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky léku (vyskytující se u > 10 % pacientů) jsou trombocytopenie, anemie, horečka, hypertenze, hypokalemie, hypofosfatemie, infekce močových cest, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperglykemie, bolest břicha, lymfokéla, periferní otok, artralgie, akné, průjem, bolest, obstipace, nauzea, bolest hlavy, zvýšená hladina kreatininu v krvi a zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi.

Četnost jakýchkoli nežádoucích účinků se může zvyšovat se zvyšující se minimální hladinou sirolimu v rovnovážném stavu v krvi.

Následující seznam nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických studií a na postmarketingových zkušenostech.

V třídách orgánových systémů jsou nežádoucí účinky rozděleny do skupin četnosti výskytu (počet pacientů, u kterých se očekává daný nežádoucí účinek), s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Většina pacientů byla v imunosupresivních režimech zahrnujících přípravek Rapamune v kombinaci s jinými imunosupresivními látkami.

Třída tělesného orgánu	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Pneumonie Mykotické infekce Virové infekce Bakteriální infekce Infekce virem herpes simplex Infekce močových cest	Sepse Pyelonefritis Infekce způsobená cytomegalovirem Herpes zoster způsobený virem varicella zoster	Kolitida vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> Mykobakteriální infekce (včetně tuberkulózy) Infekce způsobená virem Epstein-		

Třída tělesného orgánu	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
			Barrové		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Ne-melanomová rakovina kůže*	Lymfom *; maligní melanom*; posttransplantační lymfoproliferativní porucha		Neuroendokrinní karcinom kůže*
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Anemie Leukopenie	Hemolyticko-uremický syndrom Neutropenie	Pancytopenie Trombotická trombocytopenická purpura		
Poruchy imunitního systému		Přecitlivělost (včetně angioedému, anafylaktické reakce a anafylaktoidní reakce)			
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie Hypofosfatemie Hyperlipidemie (včetně hypercholesterolemie) Hyperglykemie Hypertriglyceridemie Diabetes mellitus				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy				Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie
Srdeční poruchy	Tachykardie	Perikardiální výpotek			
Cévní poruchy	Lymfokéla Hypertenze	Žilní trombóza (včetně hluboké žilní trombózy)	Lymfedém		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní embolie Pneumonitida* Pleurální výpotek Epistaxe	Plicní hemoragie	Alveolární proteinóza	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha Průjem Obstipace Nauzea	Pankreatitida Stomatitis Ascites			
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkční jaterní		Selhání jater*		

Třída tělesného orgánu	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
	testy (včetně zvýšené alaninamino-transferázy a zvýšené aspartátamino-transferázy)				
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Akné		Exfoliativní dermatitida	Hypersenzitivní vaskulitida	
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Artralgie	Nekróza kostí			
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie		Nefrotický syndrom (viz bod. 4.4) Fokální segmentová glomeruloskleróza*		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Porucha menstruace (včetně amenorey a menoragie)	Ovariální cysty			
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Edém Periferní otok Horečka Bolest Porucha hojení*				
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi				

*Viz oddíl níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunosuprese zvyšuje citlivost k rozvoji lymfomu a dalších malignit, zejména kožních (viz bod 4.4).

U pacientů léčených imunosupresivou, včetně přípravku Rapamune, byly hlášeny případy virové nefropatie spojené s BK virem, jakož i případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s JC virem.

Byla zaznamenána hepatotoxicita. Riziko se může zvyšovat se zvyšující se minimální hladinou sirolimu v rovnovážném stavu v krvi. Při zvýšených minimálních hladinách sirolimu v rovnovážném stavu v krvi byla vzácně zaznamenána fatální hepatická nekróza.

U pacientů v imunosupresivních režimech s přípravkem Rapamune se vyskytly případy intersticiálního plicního onemocnění (zahrnující pneumonitidy a vzácně obliterující bronchiolitidy s obrazem

pneumonie /BOOP/ a plicní fibrózy), některé z nich s fatálním průběhem a neidentifikovanou infekční etiologií. V některých případech intersticiální plicní onemocnění ustoupilo po ukončení nebo snížení dávek přípravku Rapamune. Riziko se může zvyšovat se zvyšující se minimální hladinou sirolimu v rovnovážném stavu v krvi.

Po transplantaci bylo zaznamenáno zhoršené hojení, včetně fasciální dehiscence, incizní hernie a disrupce anastomózy (např. rány, cévní, dýchacích cest, močovodů a žlučových cest).

U některých pacientů léčených přípravkem Rapamune bylo pozorováno zhoršení parametrů spermií. Tyto účinky byly ve většině případů reverzibilní po ukončení podávání přípravku Rapamune (viz bod 5.3).

U pacientů s opožděným nástupem funkce štěpu může sirolimus zpozdit obnovení jeho renálních funkcí.

Současné podávání sirolimu s inhibitory kalcineurinu může zvýšit riziko HUS/TTP/TMA vyvolaných inhibitory kalcineurinu.

Byla hlášena fokální segmentová glomeruloskleróza.

U pacientů, kterým byl podáván přípravek Rapamune, bylo také zaznamenáno hromadění tekutin včetně periferního edému, lymfedému, pleurálního výpotku a perikardiálních výpotků (včetně hemodynamicky významných výpotků u dětí a dospělých).

Ve studii, která hodnotí bezpečnost a účinnost konverze z kalcineurinových inhibitorů na sirolimus (cílová hladina 12-20 ng/ml) při udržovací terapii po transplantaci ledviny, bylo zastaveno zařazování pacientů z podskupiny (n=90) s úvodní hodnotou glomerulární filtrace nižší než 40 ml/min. (viz bod 5.1). Ve skupině pacientů léčených sirolimem byl vyšší podíl závažných nežádoucích účinků zahrnujících pneumonii, akutní rejekci, ztrátu štěpu a smrt (n=60, medián doby po transplantaci 36 měsíců).

Byly hlášeny ovariální cysty a menstruační poruchy (včetně amenorey a menoragie). Pacientky s příznaky ovariální cysty by měly být doporučeny na další vyšetření. Výskyt ovariálních cyst může být vyšší u premenopauzálních žen ve srovnání s postmenopauzálními ženami. V některých případech se ovariální cysty vstřebaly a menstruační poruchy vymizely po vysazení podávání přípravku Rapamune.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících (věk pod 18 let) nebyly provedeny kontrolované klinické studie při srovnatelném způsobu podávání a dávkování přípravku Rapamune.

Bezpečnost byla hodnocena v kontrolované klinické studii, do níž byli zařazeni pacienti po transplantaci ledviny ve věku pod 18 let s uvažovaným vysokým imunologickým rizikem, definovaným jako jedna nebo více akutních epizod rejekce alotransplantátu v anamnéze a/nebo přítomnost chronické nefropatie alotransplantátu, potvrzená biopsií ledviny (viz bod 5.1). Podávání přípravku Rapamune v kombinaci s inhibitory kalcineurinu a s kortikosteroidy bylo spojeno se zvýšeným rizikem zhoršení renální funkce, s poruchou hladin lipidů v séru (včetně zvýšení hladin triglyceridů a cholesterolu v krvi, aj.) a s infekcemi močových cest. Studovaný léčebný režim (nepřetržité podávání přípravku Rapamune v kombinaci s inhibitory kalcineurinu) není indikován pro dospělé ani dětské pacienty (viz bod 4.1).

V jiné studii, do níž bylo zařazeno 274 pacientů po transplantaci ledviny ve věku do 20 let včetně, která měla hodnotit bezpečnost progresivního snižování dávky kortikosteroidů (zahájeného 6 měsíců po transplantaci) z imunosupresivního režimu iniciovaného po transplantaci, zahrnujícího plnou imunosupresivní dávku sirolimu a inhibitoru kalcineurinu v kombinaci s indukci basiliximabem, byl hlášen u 19 (6,9%) pacientů rozvoj posttransplantační lymfoproliferativní poruchy (PTLD). Z 89

pacientů, kteří byli před transplantací séronegovní na virus Epstein-Barrové (EBV), se u 13 (15,6%) rozvinul PTLD. Všichni pacienti, u nichž se PTLD rozvinul, byli mladší 18 let.

Nejsou dostatečné zkušenosti, aby mohlo být doporučeno podávání přípravku Rapamune u dětí a dospívajících (viz bod 4.2).

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů s S-LAM

Bezpečnost byla hodnocena v kontrolované studii zahrnující 89 pacientů s LAM, z nichž 81 pacientů mělo S-LAM a 42 z nich bylo léčeno přípravkem Rapamune (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky léčivého přípravku pozorované u pacientů s S-LAM odpovídaly již známému bezpečnostnímu profilu přípravku pro indikaci profylaxe orgánové rejekce po transplantaci ledviny, a navíc byl pozorován úbytek tělesné hmotnosti, který byl ve studii hlášen s vyšší četností u přípravku Rapamune v porovnání s placebem (časté, 9,5 %, vs. časté, 2,6 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Dosud jsou minimální zkušenosti s předávkováním. Jeden pacient dostal záchvat síňové fibrilace po požití 150 mg přípravku Rapamune. Celkově jsou nežádoucí účinky po předávkování v souladu s účinky uvedenými v části 4.8. Ve všech případech předávkování mají být zahájena celková podpůrná opatření. Na základě špatné rozpustnosti přípravku Rapamune ve vodě a jeho vysoké vazby na erytrocyty lze očekávat, že přípravek Rapamune nebude ve významné míře dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva; ATC kód: L04AH01.

Sirolimus inhibuje aktivaci T buněk, vyvolanou většinou podnětů, blokováním kalcium-dependentních a kalcium-independentních intracelulárních signálních transdukci. Studie demonstrovaly, že jeho účinky jsou zprostředkovány mechanismem, který je odlišný od mechanismu účinku cyklosporinu, takrolimu a dalších imunosupresivních látek. Experimentální důkazy svědčí o tom, že sirolimus se váže na specifický cytosolový protein FKPB-12 a že komplex FKPB-12 - sirolimus inhibuje aktivaci savčího rapamycinového cíle (mTOR), rozhodující kinázy pro vývoj buněčného cyklu. Inhibice mTOR vede k bloádě mnoha specifických signálních transdukčních cest. Výsledkem je inhibice aktivace lymfocytů, která vede k imunosupresi.

U zvířat má sirolimus přímý účinek na aktivaci T a B buněk, potlačující tak reakce zprostředkované imunitním systémem, jako je rejekce aloštěpu.

LAM zahrnuje infiltraci tkáně plic buňkami podobnými buňkám hladké svaloviny, nesoucími inaktivující mutace genu TSC (komplex tuberózní sklerózy), (LAM buňky). Ztráta funkce genu TSC aktivuje signální dráhu mTOR, což následně vede k buněčné proliferaci a uvolnění lymfangiogenních růstových faktorů. Sirolimus inhibuje aktivovanou dráhu mTOR, a tím i proliferaci LAM buněk.

Klinické studie

Profylaxe orgánové rejekce

Ve studiích 3. fáze zahrnujících pacienty s renálním aloštěpem od mrtvého nebo žijícího dárce byli studováni pacienti s nízkým až středním imunologickým rizikem s ukončeným podáváním cyklosporinu na udržovací terapii přípravkem Rapamune. Dodatečně byli zařazeni příjemci po opakované transplantaci, jejichž předchozí štěpy přežily nejméně 6 měsíců po transplantaci. U pacientů s rejekční epizodou 3. st. dle Banffské klasifikace, kteří byli závislí na dialýze a měli sérový kreatinin vyšší než 400 $\mu\text{mol/l}$, nebo kteří měli nepřiměřenou funkci ledvin, aby jim mohl být cyklosporin vysazen, nebylo podávání cyklosporinu ukončeno. Ve studii s eliminací cyklosporinu při udržovací terapii přípravkem Rapamune nebylo dostatečné množství pacientů s vysokým imunologickým rizikem ztráty štěpu, a proto se jim tento léčebný režim nedoporučuje.

Po 12, 24 a 36 měsících bylo přežití štěpu a pacienta v obou skupinách podobné. Po 48 měsících byl statisticky signifikantní rozdíl v přežití štěpu ve prospěch přípravku Rapamune ve skupině, u které byl cyklosporin vysazen, v porovnání se skupinou léčenou přípravkem Rapamune a cyklosporinem (včetně pacientů, kteří vypadli v průběhu follow up, i bez nich). V období do 12 měsíců po randomizaci byl ve skupině, u které byl cyklosporin vysazen, signifikantně vyšší podíl první rejekce potvrzené biopsií (9,8%) ve srovnání se skupinou s udržovací terapií cyklosporinem (4,2%). Později rozdíl mezi oběma skupinami nebyl signifikantní.

Po 12, 24, 36, 48 a 60 měsících ve skupině pacientů léčených přípravkem Rapamune, u nichž byl cyklosporin vysazen, byla signifikantně vyšší průměrná vypočítaná glomerulární filtrace (GFR) než ve skupině léčené přípravkem Rapamune s cyklosporinem. Na základě analýzy údajů z 36 měsíců a dále, které ukázaly rostoucí rozdíl v přežívání štěpu a renálních funkcích, jakož i signifikantně nižší tlak krve ve skupině, u níž byl cyklosporin vysazen, bylo rozhodnuto ukončit hodnocení ve skupině léčené přípravkem Rapamune s cyklosporinem. V období do 60 měsíců byla incidence nekožních malignit signifikantně vyšší v kohortě s pokračujícím podáváním cyklosporinu (8,4%) v porovnání se skupinou, ve které byl cyklosporin vysazen (3,8%). Střední doba prvního výskytu rakoviny kůže byla signifikantně prodloužena.

Bezpečnost a účinnost konverze z inhibitorů kalcineurinu na přípravek Rapamune u udržovací terapie pacientů po transplantaci ledviny (6-120 měsíců po transplantaci) byly hodnoceny v randomizované multicentrické kontrolované studii rozdělené podle úvodní vypočítané GFR (20-40 ml/min. vs. více než 40 ml/min.). Současně podávanými imunosupresivy byly mofetil-mykofenolát, azatioprin a kortikosteroidy. Zařazování do skupiny pacientů s úvodní vypočítanou GFR menší než 40 ml/min. bylo přerušeno kvůli nerovnováze v oblasti bezpečnosti (viz bod 4.8).

Ve skupině pacientů s úvodní vypočítanou GFR větší než 40 ml/min. nedošlo k celkovému zlepšení renálních funkcí. Po 1 a 2 letech byl podobný podíl akutních rejekcí, ztráty štěpu a úmrtnost. Léčbu vyžadující nežádoucí účinky se vyskytovaly častěji v prvních 6 měsících po konverzi na přípravek Rapamune. Po 24 měsících ve skupině pacientů s úvodní vypočítanou GFR větší než 40 ml/min. byl průměrný a střední poměr proteinů a kreatininu v moči signifikantně vyšší ve skupině po konverzi na přípravek Rapamune než ve skupině pokračující v léčbě inhibitory kalcineurinu (viz bod 4.4). Byl také hlášen nový nástup nefrózy (nefrotický syndrom), (viz bod 4.8).

Po 2 letech byl podíl ne-melanomových kožních malignit signifikantně nižší ve skupině po konverzi na přípravek Rapamune (1,8%) v porovnání se skupinou pokračující v léčbě kalcineurinovými inhibitory (6,9%). V podskupině pacientů s úvodní GFR větší než 40 ml/min. a normálním vylučováním proteinů močí bylo vypočítané GFR po 1 a 2 letech vyšší v podskupině pacientů po konverzi na přípravek Rapamune než v odpovídající podskupině pokračující v léčbě inhibitory kalcineurinu. Podíl akutních rejekcí, ztráty štěpu a úmrtnost byly podobné, avšak vylučování proteinů močí ve větvi léčené přípravkem Rapamune v této podskupině bylo vyšší.

V otevřené randomizované komparativní multicentrické studii pacienti po transplantaci ledviny přešli 3 až 5 měsíců po transplantaci z takrolimu na sirolimus, nebo nadále užívali takrolimus. V rámci této

studie nebyl u těchto pacientů po uplynutí 2 let pozorován žádný významný rozdíl v renálních funkcích. Ve skupině pacientů, kteří přešli na sirolimus, se ve srovnání se skupinou užívající takrolimus vyskytlo výrazně více nežádoucích účinků (99,2 % vs. 91,1 %, $p = 0,002^*$) a rovněž více případů vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků (26,7 % vs. 4,1 %, $p < 0,001^*$). Akutní rejekce potvrzená biopsií se vyskytovala častěji ($p = 0,020^*$) u pacientů ve skupině léčené sirolimem (11 vs. 8,4 %) ve srovnání se skupinou léčenou takrolimem (2 vs. 1,6 %) po dobu 2 let; ve skupině léčené sirolimem měla většina rejekcí mírný průběh (8 z 9 [89 %] BCAR zprostředkovaná T-buňkami, 2 ze 4 [50 %] BCAR zprostředkovaná protilátkami). Pacienti, u kterých byla ze stejného bioptického vzorku zjištěna jak rejekce zprostředkovaná protilátkami, tak rejekce zprostředkovaná T-buňkami, byli započítáni do obou těchto kategorií. U více pacientů, kteří přešli na sirolimus, se nově rozvinul diabetes mellitus, který byl definován užíváním jakékoli nepřetržité diabetické léčby trvající 30 a více dní nebo nejméně 25 dní bez přerušení (non-stop) po randomizaci, s hodnotami glukózy nalačno ≥ 126 mg/dl / bez lačnění ≥ 200 mg/dl po randomizaci (18,3 % vs. 5,6 %, $p = 0,025^*$). Ve skupině léčené sirolimem byl pozorován nižší výskyt kožního karcinomu skvamózních buněk (0 % vs. 4,9 %).

*Poznámka: hodnota p nebyla u vícenásobného testování kontrolována.

Ve dvou multicentrických klinických studiích u pacientů s *de novo* transplantovanou ledvinou mělo léčení sirolimem, mofetil-mykofenolátem (MMF), kortikosteroidy a antagonisty receptoru IL-2 za následek signifikantně vyšší podíl akutních rejekcí a početně vyšší úmrtnost ve srovnání s pacienty léčenými inhibitory kalcineurinu, MMF, kortikosteroidy a antagonisty receptoru IL-2 (viz 4.4). V *de novo* větvích léčených sirolimem bez inhibitoru kalcineurinu nebyly renální funkce lepší. V jedné ze studií bylo použito zkrácené dávkovací schéma daklizumabu.

V randomizovaném komparativním porovnání ramiprilu a placebo z hlediska prevence proteinurie u pacientů s transplantovanou ledvinou, po konverzi inhibitorů kalcineurinu na sirolimus, byl pozorován rozdíl v počtu pacientů s BCAR v průběhu 52 týdnů [13 (9,5 %) vs. 5 (3,2 %); $p = 0,073$]. U pacientů, kteří léčbu zahájili ramiprilem 10 mg, byla vyšší četnost BCAR (15 %) v porovnání s pacienty, kteří léčbu zahájili ramiprilem 5 mg (5 %). K většině rejekcí došlo v prvních šesti měsících po konverzi a jejich závažnost byla mírná; v průběhu studie nebyly hlášeny žádné ztráty štěpu (viz bod 4.4).

Pacienti se sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM)

Bezpečnost a účinnost léčby S-LAM přípravkem Rapamune byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené multicentrické kontrolované studii. Tato studie srovnávala přípravek Rapamune (dávka upravena na 5-15 ng/ml) s placebem ve 12měsíčním léčebném období následovaném 12měsíčním obdobím pozorování u pacientů s TSC-LAM nebo S-LAM. Na 13 studijních pracovištích ve Spojených státech amerických, Kanadě a Japonsku bylo do studie zařazeno osmdesát devět (89) pacientů, z nichž 81 pacientů mělo S-LAM; z těchto pacientů s S-LAM bylo 39 pacientů randomizováno do skupiny dostávající placebo a 42 pacientů do skupiny dostávající přípravek Rapamune. Hlavním kritériem pro zařazení byl objem postbronchodilatačního usilovného výdechu za 1 sekundu (FEV_1) ≤ 70 % předpokládané hodnoty při úvodní návštěvě. U pacientů s S-LAM měli zařazení pacienti středně pokročilé onemocnění plic a úvodní FEV_1 $49,2 \pm 13,6$ % (průměr $\pm$ SD) předpokládané hodnoty. Primárním cílovým parametrem byl rozdíl mezi skupinami ve změně (v křivce) FEV_1 . Během léčebného období u pacientů s S-LAM byla průměrná změna $FEV_1 \pm SE$ -12 ± 2 ml za měsíc ve skupině s placebem a $0,3 \pm 2$ ml za měsíc ve skupině s přípravkem Rapamune ($p < 0,001$). Absolutní rozdíl mezi skupinami v průměrné změně FEV_1 během léčebného období byl 152 ml neboli přibližně 11 % průměrného FEV_1 v době zařazení do studie.

Při srovnání se skupinou dostávající placebo bylo u skupiny dostávající sirolimus pozorováno zlepšení od úvodního stavu do 12 měsíců v parametrech usilovné vitální kapacity (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml za měsíc, $p < 0,001$), sérového vaskulárního endoteliálního růstového faktoru D (VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml za měsíc, $p < 0,001$), kvality života (skóre v dotazníku kvality života VAS-QOL (Visual Analogue Scale – Quality of Life): $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ za měsíc, $p = 0,022$) a funkční výkonnosti ($-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ za měsíc, $p = 0,044$) u pacientů s S-LAM. Za toto období nebyl pozorován žádný významný rozdíl mezi skupinami v parametrech funkční reziduální kapacity, změny vzdálenosti, kterou pacient ujde za 6 minut, difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý ani skóre obecného pocitu pohody u pacientů s S-LAM.

Pediatrická populace

Přípravek Rapamune byl hodnocen v kontrolované klinické studii trvající 36 měsíců, do níž byli zařazeni pacienti po transplantaci ledviny ve věku pod 18 let s uvažovaným vysokým imunologickým rizikem, definovaným jako jedna nebo více akutních epizod rejekce alotransplantátu v anamnéze a/nebo přítomnost chronické nefropatie alotransplantátu, potvrzená biopsií ledviny. Pacienti dostávali přípravek Rapamune (cílová koncentrace sirolimu 5 až 15 ng/ml) v kombinaci s inhibítorem kalcineurinu a s kortikosteroidy, nebo dostávali imunosupresivní terapii založenou na inhibítorech kalcineurinu bez přípravku Rapamune. Skupina léčená přípravkem Rapamune nepotvrdila superioritu v prvním výskytu akutní rejekce, potvrzené biopsií, ani ve ztrátě štěpu, ani v úmrtnosti v porovnání s kontrolní skupinou. V každé skupině došlo k jednomu úmrtí. Použití přípravku Rapamune v kombinaci s inhibitory kalcineurinu a s kortikosteroidy bylo spojeno se zvýšeným rizikem zhoršení renální funkce, s poruchou hladin lipidů v séru (včetně zvýšení hladin triglyceridů a celkového cholesterolu, aj.) a s infekcemi močových cest (viz bod 4.8).

V pediatrické klinické studii po transplantaci ledviny byla po podání plné dávky dětem a dospívajícím přidán k plné dávce inhibitorů kalcineurinu s basiliximabem a kortikosteroidy pozorována nepřijatelně vysoká četnost PTLD (viz bod 4.8).

V jednom retrospektivním hodnocení jaterního venookluzivního onemocnění (VOD) u pacientů, kteří se podrobili myeloablativní transplantaci kmenových buněk za použití cyklofosfamidu a celotělového ozáření, byl u pacientů léčených přípravkem Rapamune pozorován zvýšený výskyt jaterního venookluzivního onemocnění (VOD), zejména při současném užívání methotrexátu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Perorální roztok

Sirolimus se po podání přípravku Rapamune perorálního roztoku rychle absorbuje a dosahuje u zdravých subjektů maximální koncentrace po 1 hodině po jednorázové dávce a u pacientů se stabilizovanou funkcí ledvinního štěpu po 2 hodinách po opakovaných dávkách. Systémová dostupnost sirolimu v kombinaci se současně podávaným cyklosporinem (Sandimmun) je přibližně 14%. Po opakovaném podání je průměrná koncentrace sirolimu v krvi zvýšena přibližně 3×. Terminální poločas u stabilizovaných pacientů s transplantovanou ledvinou po opakovaných perorálních dávkách byl 62 ± 16 hodin. Účinný poločas je však kratší a průměrných koncentrací v ustáleném stavu bylo dosaženo po 5-7 dnech. Poměr krve k plazmě (B/P) na 36 případech naznačuje, že sirolimus je rozsáhle dělen do formovaných krevních elementů.

Sirolimus je substrátem pro cytochrom P450 IIIA4 (CYP3A4) a P-glykoprotein. Sirolimus je rozsáhle metabolizován O-demetylací a/nebo hydroxylací. V plné krvi bylo identifikováno 7 hlavních metabolitů včetně hydroxyl-, demetyl- a hydroxymetyl- derivátů. Sirolimus je nejvýznamnější složkou v plné krvi a přispívá více než z 90% na imunosupresivní účinek. Po jednorázové dávce značeného (^{14}C) sirolimu u zdravých dobrovolníků byla většina radioaktivity (91,1%) získána ze stolice a pouze menší množství (2,2 %) bylo vyloučeno močí.

Klinické studie přípravku Rapamune neobsahovaly dostatečné množství pacientů ve věku nad 65 let ke stanovení, zda títo budou reagovat odlišně od mladších pacientů. Údaje o minimálních koncentracích sirolimu v rovnovážném stavu u 35 pacientů starších 65 let s transplantací ledviny byly podobné koncentracím u populace ($n = 822$) ve věku od 18 do 65 let.

U dialyzovaných pediatrických pacientů (30% - 50% snížení glomerulární filtrace) ve věku od 5 do 11 let a od 12 do 18 let byla průměrná CL/F normalizovaná dle hmotnosti vyšší pro mladší pediatrické pacienty (580 ml/hod/kg) než pro starší pediatrické pacienty (450 ml/hod/kg) ve srovnání s dospělými (287 ml/hod/kg). Ve věkových skupinách byla velká individuální variabilita.

Koncentrace sirolimu byly měřeny v klinických studiích řízených koncentrací u dětských pacientů po

transplantaci ledviny, kteří dostávali také cyklosporin a kortikosteroidy. Cílová minimální koncentrace v ustáleném stavu byla 10-20 ng/ml. V ustáleném stavu dostávalo 8 dětí ve věku 6-11 let střední dávky $1,75 \pm 0,71$ mg/den ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), zatímco 14 dospívajících ve věku 12-18 let dostávalo střední dávky $2,79 \pm 1,25$ mg/den ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Mladší děti měly vyšší podíl CL/F vzhledem k hmotnosti (214 ml/hod/kg) ve srovnání s dospívajícími (136 ml/hod/kg). Tyto údaje svědčí o tom, že mladší děti by k dosažení podobné cílové minimální koncentrace v ustáleném stavu mohly vyžadovat podání vyšší dávky na jednotku hmotnosti než dospívající a dospělí. Vývoj takových speciálních dávkovacích doporučení pro děti by však vyžadoval definitivní potvrzení větším množstvím údajů.

U pacientů s mírným a středním jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace A nebo B) byla průměrná hodnota AUC sirolimu zvýšena o 61%, hodnota $t_{1/2}$ zvýšena o 43% a hodnota CL/F snížena o 33% ve srovnání s normálními zdravými subjekty. U pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace C) byla průměrná hodnota AUC sirolimu zvýšena o 210%, hodnota $t_{1/2}$ zvýšena o 170% a hodnota CL/F snížena o 67% ve srovnání s normálními zdravými subjekty. U pacientů s jaterním poškozením byly pozorovány delší poločasy vylučování a dosahovalo se u nich ustáleného stavu se zpožděním.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetika sirolimu byla podobná u skupin s různými renálními funkcemi od normální až po chybějící (dialyzovaní pacienti).

Lymfangioleiomyomatóza (LAM)

V klinické studii pacientů s LAM byl medián minimální koncentrace sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi po 3 týdnech podávání tablet se sirolimem v dávce 2 mg/den 6,8 ng/ml (mezikvartilové rozpětí 4,6 až 9,0 ng/ml; n = 37). Při řízených koncentracích (cílová koncentrace 5 až 15 ng/ml) byl medián koncentrace sirolimu na konci 12měsíční léčby 6,8 ng/ml (mezikvartilové rozpětí 5,9 až 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Následující nežádoucí účinky nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly pozorovány u zvířat při dosažených hladinách podobných klinicky dosaženým hladinám a s možným významem pro klinické použití: vakuolizace buněk pankreatických Langerhansových ostrůvků, degenerace testikulárních tubulů, gastrointestinální ulcerace, fraktury a svalky na kostech, jaterní hematopoéza a plicní fosfolipidóza.

Sirolimus nebyl mutagenní v *in vitro* bakteriálním testu reverzní mutace, ve zkoušce chromozomální aberace ovariálních buněk čínskému křečka, v testu mutací na myších lymfomových buňkách nebo v *in vivo* mikronukleárním testu na myších.

Zkoušky kancerogenity provedené na myších a potkanech ukázaly zvýšenou incidenci lymfomů (myši samci a samice), hepatocelulárního adenomu a karcinomu (samci myši) a granulocytární leukemie (myši samice). Je známo, že se po chronickém podávání imunosupresivních látek mohou vyskytnout malignity (lymfomy) a byly ve vzácných případech u pacientů hlášeny. U myši došlo ke zvýšení počtu chronických vředových kožních lézí. Změny mohou být vztaženy k chronické imunosupresi. Testikulární adenomy intersticiálních buněk potkanů pravděpodobně svědčí o druhově závislé odpovědi na hladinu luteinizačního hormonu a jsou obvykle považovány za omezené klinicky významné.

Ve studiích reprodukční toxicity byla pozorována snížená fertilita u potkaních samců. Ve 13týdenní studii na potkanech bylo hlášeno částečně reverzibilní snížení počtu spermií. Ve studii na potkanech a opicích bylo pozorováno snížení testikulární hmotnosti a/nebo histologická poškození (jako tubulární atrofie a tubulární obří buňky). U potkanů sirolimus způsoboval embryo/fetotoxicitu, která se projevovala mortalitou a sníženou hmotností plodů (spojená s opožděním osifikace kostí), (viz bod

4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80 (E433)

Roztok fosfolipidů 50% (lecithin, propylenglykol [E1520], mono- a diacylglyceroly, ethanol, sójové mastné kyseliny a askorbyl-palmitát).

6.2 Inkompatibility

Přípravek Rapamune se nesmí ředit grapefruitovým džusem ani jinými tekutinami kromě vody nebo pomerančového džusu (viz bod 6.6).

Přípravek Rapamune perorální roztok obsahuje polysorbát 80, o němž je známo, že zvyšuje míru vyluhování bis- (2-ethylhexyl)-ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridu (PVC). Je důležité postupovat podle návodu a vypít přípravek Rapamune perorální roztok ihned, jestliže se k ředění a/nebo podání použije nádoba z plastické hmoty (viz bod 6.6).

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření maximálně 30 dnů.

V dávkovací stříkačce maximálně 24 hodin (při pokojové teplotě do 25 °C).

Po rozředění (viz bod 6.6) musí být přípravek ihned spotřebován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Je-li nezbytné, mohou pacienti po krátkou dobu (až 24 hodin) uchovávat lahvičky při pokojové teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Každé balení obsahuje: jednu lahvičku (ze skla jantarové barvy) obsahující 60 ml roztoku přípravku Rapamune, jeden adaptér na stříkačku, 30 dávkovacích injekčních stříkaček (z polypropylenu jantarové barvy) a jedno ochranné pouzdro na injekční stříkačky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod k použití přípravku a zacházení s ním:

Dávkovací stříkačka má být použita k natažení předepsaného množství přípravku Rapamune z lahvičky. Vypusťte správné množství přípravku Rapamune ze stříkačky pouze do skleněné nebo plastové nádoby s minimálně 60 ml vody nebo pomerančového džusu. Žádná jiná tekutina, včetně grapefruitového džusu, nesmí být k ředění použita. Dobře zamíchejte a naráz vypijte. Znovu naplňte nádobu alespoň 120 ml vody nebo pomerančového džusu, dobře zamíchejte a naráz vypijte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/171/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. března 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 13. března 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rapamune 0,5 mg obalené tablety
Rapamune 1 mg obalené tablety
Rapamune 2 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rapamune 0,5 mg obalené tablety

Jedna obalená tableta obsahuje sirolimusum 0,5 mg.

Rapamune 1 mg obalené tablety

Jedna obalená tableta obsahuje sirolimusum 1 mg.

Rapamune 2 mg obalené tablety

Jedna obalená tableta obsahuje sirolimusum 2 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Rapamune 0,5 mg obalené tablety

Jedna tableta obsahuje 86,4 mg monohydrátu laktózy a 215,7 mg sacharózy.

Rapamune 1 mg obalené tablety

Jedna tableta obsahuje 86,4 mg monohydrátu laktózy a 215,8 mg sacharózy.

Rapamune 2 mg obalené tablety

Jedna tableta obsahuje 86,4 mg monohydrátu laktózy a 214,4 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta (tableta).

Rapamune 0,5 mg obalené tablety

Žlutohnědá obalená tableta trojúhelníkového tvaru označená na jedné straně „RAPAMUNE 0,5 mg“.

Rapamune 1 mg obalené tablety

Bílá obalená tableta trojúhelníkového tvaru označená na jedné straně „RAPAMUNE 1 mg“.

Rapamune 2 mg obalené tablety

Žlutá až béžová obalená tableta trojúhelníkového tvaru označená na jedné straně „RAPAMUNE 2 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rapamune je indikován u dospělých pacientů k profylaxi orgánové rejekce po transplantaci ledviny s nízkým až středním imunologickým rizikem. V prvních 2–3 měsících po transplantaci se přípravek Rapamune doporučuje podávat v kombinaci s mikroemulzí cyklosporinu a kortikosteroidy. V udržovací terapii přípravkem Rapamune s kortikosteroidy je možno pokračovat pouze tehdy, jestliže může být mikroemulze cyklosporinu postupně vysazena (viz bod 4.2 a 5.1).

Přípravek Rapamune je indikován k léčbě pacientů se sporadickou lymfangioleiomyomatózou se středně těžkým onemocněním plic nebo zhoršující se funkcí plic (viz bod 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Profylaxe orgánové rejekce

Léčba má být zahájena a udržována pod vedením dostatečně erudovaného odborníka v transplantační medicíně.

Počáteční terapie (2–3 měsíce po transplantaci)

Obvyklým dávkovacím režimem pro přípravek Rapamune je podání perorální nárazové dávky 6 mg co nejdříve po transplantaci a následovně 2 mg jednou denně, dokud nejsou k dispozici výsledky terapeutického monitorování léčivého přípravku (viz *Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávkování*). Pak musí být dávka přípravku Rapamune individuálně upravena tak, aby bylo dosaženo minimální hladiny v rovnovážném stavu 4–12 ng/ml plné krve (stanoveno chromatograficky). Dávkování přípravku Rapamune má být optimalizováno s režimem postupného snižování dávky steroidů a mikroemulze cyklosporinu. Po první 2–3 měsíce po transplantaci se doporučuje udržovat minimální koncentraci cyklosporinu v rovnovážném stavu v rozmezí 150–400 ng/ml (stanoveno monoklonálně nebo tomu odpovídající technikou), (viz bod 4.5).

Ke snížení variability má být přípravek Rapamune podáván ve stejnou dobu ve vztahu k cyklosporinu, 4 hodiny po podání cyklosporinu, a vždy stejně, buď s jídlem, nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Udržovací terapie

Během 4–8 týdnů má být cyklosporin postupně vysazen a dávkování přípravku Rapamune má být upraveno tak, aby bylo dosaženo minimální hladiny v rovnovážném stavu 12–20 ng/ml plné krve (stanoveno chromatograficky; viz *Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávkování*). Přípravek Rapamune má být podáván s kortikosteroidy. U pacientů, u kterých bylo vysazení cyklosporinu buď neúspěšné, nebo se o ně nelze pokusit, se kombinace cyklosporinu a přípravku Rapamune nemá podávat déle než 3 měsíce po transplantaci. U takových pacientů, je-li to klinicky vhodné, má být přípravek Rapamune vysazen a má být zahájen alternativní imunosupresivní režim.

Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávkování

Hladiny sirolimu v plné krvi mají být pečlivě monitorovány u následujících skupin pacientů:

- (1) u pacientů s jaterními poruchami
- (2) při současném podávání induktorů nebo inhibitorů CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu (P-gp) a po jejich vysazení (viz bod 4.5) a/nebo
- (3) jestliže dávkování cyklosporinu je značně sníženo nebo ukončeno, neboť tyto skupiny budou mít s velkou pravděpodobností zvláštní požadavky na dávkování.

Terapeutické monitorování léku nemá být jediným podkladem pro úpravu léčby sirolimem. Mají být pečlivě sledovány klinické známky/symptomy, biopsie tkání a laboratorní parametry.

Většina pacientů, kteří dostávali 2 mg přípravku Rapamune 4 hodiny po podání cyklosporinu, měla minimální koncentraci sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v cílovém rozmezí od 4 do 12 ng/ml (vyjádřeno v chromatograficky stanovených hodnotách). Optimální terapie vyžaduje monitorování terapeutických koncentrací léčiva u všech pacientů.

Optimálně má být úprava dávky přípravku Rapamune založena na více než jedné minimální hladině v rovnovážném stavu získané po více než 5 dnech po předchozí změně dávky.

Pacienti mohou být při léčbě převedeni z lékové formy perorálního roztoku na tablety při zachování stejného dávkování v mg. K potvrzení, že se hladina minimální koncentrace pohybuje v požadovaném

cílovém rozmezí, se doporučuje měření minimální koncentrace za 1–2 týdny po změně lékové formy nebo síly tablety.

Po ukončení terapie cyklosporinem je doporučena cílová minimální koncentraci sirolimu v rovnovážném stavu v rozmezí od 12 do 20 ng/ml (stanoveno chromatograficky). Cyklosporin inhibuje metabolismus sirolimu, a proto při ukončení podávání cyklosporinu se hladina sirolimu sníží, pokud se dávka sirolimu nezvýší. Vezmeme-li v úvahu absenci farmakokinetické interakce (dvojnásobné zvýšení) a zvýšený imunosupresivní požadavek při absenci cyklosporinu (dvojnásobné zvýšení), bude nutná v průměru 4× vyšší dávka sirolimu. Podíl, o který se zvýšila dávka sirolimu, by měl odpovídat podílu odstraněného cyklosporinu.

Je-li potřeba upravit dávkování v průběhu udržovací terapie (po ukončení podávání cyklosporinu), u většiny pacientů může být úprava založena na jednoduchém výpočtu: nová dávka přípravku Rapamune = stávající dávka x (cílová koncentrace/stávající koncentrace). Je-li nezbytné podstatně zvýšit minimální koncentrace sirolimu, je třeba zvážit přidání ještě úvodní dávky k nové udržovací dávce: úvodní dávka přípravku Rapamune = 3 x (nová udržovací dávka – stávající udržovací dávka). Maximální dávka přípravku Rapamune podaná v jednom dni by neměla převýšit 40 mg. Jestliže v důsledku přidání úvodní dávky odhadovaná denní dávka převýší 40 mg, má být úvodní dávka podávána 2 dny. Minimální koncentrace sirolimu má být monitorována minimálně 3 až 4 dny po úvodní dávce (dávkách).

Doporučované rozmezí 24hodinové minimální koncentrace pro sirolimus je založeno na chromatografických metodách. K měření koncentrací sirolimu v plné krvi se používají různé analytické metody. Běžně se v klinické praxi měří koncentrace sirolimu v plné krvi chromatografickou metodou a imunoanalýzou. Hodnoty koncentrací získané těmito rozdílnými metodami nelze vzájemně zaměňovat. Všechny koncentrace sirolimu uváděné v tomto Souhrnu údajů o přípravku byly měřeny chromatograficky nebo byly přepočteny na ekvivalenty chromatografické metody. Úpravy dávek k cílovému rozmezí se provádí na základě metody použité ke stanovení minimálních koncentrací sirolimu v rovnovážném stavu. Protože výsledky jsou závislé na analytické metodě a laboratoři a mohou se v průběhu času měnit, úpravy dávek k cílovému terapeutickému rozmezí musí být provedeny s detailní znalostí použité místně specifické analytické metody. Lékaři by proto měli být průběžně informováni odpovědnými zástupci místních laboratoří o používaných metodách pro stanovení koncentrace sirolimu v dané laboratoři.

Pacienti se sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM)

Léčba má být zahájena a udržována pod vedením dostatečně erudovaného odborníka.

U pacientů s S-LAM má být počáteční dávka přípravku Rapamune 2 mg/den. Za 10 až 20 dní je třeba změřit minimální koncentraci sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi a upravit dávkování tak, aby se koncentrace udržovala v rozmezí 5 až 15 ng/ml.

U většiny pacientů může být úprava dávky založena na jednoduchém výpočtu: nová dávka přípravku Rapamune = stávající dávka x (cílová koncentrace / stávající koncentrace). Časté úpravy dávky přípravku Rapamune vycházející z koncentrací sirolimu v nerovnovážném stavu mohou způsobit předávkování nebo poddávkování, neboť sirolimus má dlouhý poločas vylučování. Po úpravě udržovací dávky přípravku Rapamune musí pacienti dostávat tuto novou dávku po dobu nejméně 7 až 14 dní, než se provede další úprava dávkování na základě monitorování koncentrací. Po dosažení stabilní dávky se monitorování hladiny léku provádí alespoň jednou za 3 měsíce.

Údaje z kontrolovaných studií léčby S-LAM delší než jeden rok nejsou v současnosti k dispozici, přínosy léčby je tudíž nutné při dlouhodobém podávání vyhodnocovat opakovaně.

Zvláštní skupiny pacientů

Černošská populace

Existují pouze omezené informace svědčící o tom, že černoští příjemci transplantované ledviny

(převážně Afroameričané) vyžadují vyšší dávky a vyšší minimální hladiny sirolimu k dosažení stejné účinnosti jako u nečernošských pacientů. Údaje o účinnosti a bezpečnosti jsou příliš omezené, než aby dovolily speciální doporučení pro použití sirolimu u černošských příjemců.

Starší pacienti

Klinické studie s přípravkem Rapamune ve formě perorálního roztoku neobsahovaly dostatečný počet pacientů starších 65 let, aby bylo možno určit, zda tito odpovídají na léčbu odlišně od mladších pacientů (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nevyžaduje se žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou jaterních funkcí může být snížena clearance sirolimu (viz bod 5.2). U pacientů se závažnou jaterní poruchou se doporučuje snížit udržovací dávku přípravku Rapamune přibližně o jednu polovinu.

U pacientů s poruchou jaterních funkcí se doporučuje pozorně monitorovat minimální hladinu sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi (viz *Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávkování*). Není nutné upravovat nárazovou dávku přípravku Rapamune.

Pacienti se závažnou jaterní poruchou mají být monitorováni každých 5 až 7 dnů, dokud 3 po sobě jdoucí minimální hladiny v rovnovážném stavu po úpravě dávky nebo po úvodní dávce neprokáží stabilní koncentrace sirolimu, neboť kvůli prodlouženému poločasu vylučování se rovnovážného stavu dosahuje se zpožděním.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rapamune u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny.

Údaje, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze však poskytnout žádné doporučení k dávkování.

Způsob podání

Přípravek Rapamune je určen pouze k perorálnímu podávání.

Nebyla stanovena biologická dostupnost pro tablety po jejich rozdrcení, žvýkání nebo dělení, proto se toto nedoporučuje.

Ke snížení variability má být přípravek Rapamune užíván vždy stejně, buď s jídlem, nebo bez jídla.

Grapefruitový džus by měl být vyloučen ze stravy (viz bod 4.5).

Násobky 0,5 mg tablet by neměly být používány jako náhrada za 1 mg tabletu nebo pro jiné síly (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Rapamune nebyl dostatečně studován u pacientů po transplantaci ledviny s vysokým imunologickým rizikem, proto se u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz bod 5.1).

U pacientů po transplantaci ledviny s opožděným nástupem funkce štěpu může sirolimus zpoždit obnovení jeho renálních funkcí.

Hypersenzitivní reakce

Podávání sirolimu bylo spojeno s hypersenzitivními reakcemi včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, angioedému, exfoliativní dermatitidy a alergické vaskulitidy (viz bod 4.8).

Současné podávání s jinými léky

Imunosupresivní látky (pouze u pacientů po transplantaci ledviny)

V klinických studiích byl sirolimus podáván současně s následujícími látkami: takrolimem, cyklosporinem, azathioprinem, mofetil-mykofenolátem, kortikosteroidy a cytotoxickými protilátkami. Sirolimus nebyl rozsáhle zkoušen v kombinaci s jinými imunosupresivními látkami.

Při současném podávání přípravku Rapamune a cyklosporinu mají být sledovány renální funkce. U pacientů se zvýšenou hladinou sérového kreatininu se má uvažovat o odpovídajícím přizpůsobení imunosupresivního režimu. Při současném podávání dalších látek, o nichž je známo, že poškozují renální funkce, je třeba zvýšené pozornosti.

Pacienti léčení cyklosporinem a přípravkem Rapamune měli po 3 měsících vyšší sérovou hladinu kreatininu a nižší vypočítanou hodnotu glomerulární filtrace ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů léčených cyklosporinem a placebem nebo cyklosporinem a azathioprinem. Pacienti s úspěšně vysazeným cyklosporinem měli nižší sérové hladiny kreatininu a vyšší hodnoty vypočítané glomerulární filtrace, jakož i nižší výskyt malignit ve srovnání s pacienty, u nichž se pokračovalo v podávání cyklosporinu. Nelze doporučit nepřetržité podávání cyklosporinu současně s přípravkem Rapamune v udržovací terapii.

Na základě informací z dalších klinických studií se nedoporučuje použití přípravku Rapamune, mofetil-mykofenolátu a kortikosteroidů v kombinaci s indukcí protilátek (IL2R Ab) proti receptoru IL-2 u pacientů s *de novo* transplantovanou ledvinou (viz bod 5.1).

Doporučuje se pravidelné monitorování množství vylučovaných proteinů močí. Ve studii hodnotící konverzi z inhibitorů kalcineurinu na přípravek Rapamune v udržovací terapii pacientů po transplantaci ledviny bylo od 6. do 24. měsíce po konverzi na přípravek Rapamune často pozorováno zvýšené vylučování proteinů močí (viz bod 5.1). U 2 % pacientů ve studii byl také hlášen nový nástup nefrózy (nefrotický syndrom), (viz bod 4.8). V otevřené randomizované studii byla konverze z inhibitoru kalcineurinu takrolimu na přípravek Rapamune u pacientů po transplantaci ledviny spojována s nepříznivým bezpečnostním profilem bez přínosu účinnosti, a proto ji nelze doporučit (viz bod 5.1).

Současné podávání přípravku Rapamune s inhibitorem kalcineurinu může zvýšit riziko hemolyticko-uremického syndromu/tromboticko-trombocytopenické purpury/trombotické mikroangiopatie (HUS/TTP/TMA), vyvolaných inhibitorem kalcineurinu.

Inhibitory HMG-CoA reductázy

V klinických studiích bylo dobře tolerováno současné podávání přípravku Rapamune a inhibitorů HMG-CoA reductázy a/nebo fibrátů. Pacienti léčení přípravkem Rapamune s cyklosporinem nebo bez cyklosporinu mají být sledováni pro zvýšené lipidy a pacienti, kterým je podáván inhibitor HMG-CoA reductázy a/nebo fibrát, mají být v průběhu terapie sledováni pro možnost rozvoje rhabdomyolýzy a dalších nežádoucích účinků popsanych v SPC těchto látek.

Isoenzymy cytochromu P450 a P-glykoprotein

Nedoporučuje se podávat sirolimus současně se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo multilékové efluxní pumpy P-glykoproteinu (P-gp) (jako ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telithromycin, nebo klarithromycin), které mohou zvýšit hladinu sirolimu v krvi.

Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A4 a/nebo P-gp (jako rifampicin, rifabutin) se

nedoporučuje.

Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání induktorů nebo inhibitorů CYP3A4 a/nebo P-gp, doporučuje se v průběhu jejich souběžného podávání se sirolimem a po jejich vysazení monitorovat minimální koncentrace sirolimu v plné krvi a sledovat klinický stav pacienta. Může být nutná úprava dávky sirolimu (viz body 4.2 a 4.5).

Angioedém

Současné podávání přípravku Rapamune s inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) vedlo k reakcím typu angioneurotického edému. Zvýšené hladiny sirolimu způsobené například interakcí se silnými inhibitory CYP3A4 (při současném podávání ACE inhibitorů či bez něj) mohou potencovat rozvoj angioedému (viz bod 4.5). V některých případech angioedém odezněl po ukončení podávání přípravku Rapamune či po snížení jeho dávky.

Zvýšené četnosti akutní rejekce potvrzené biopsií (BCAR) byly pozorovány u pacientů po transplantaci ledviny při současném podávání sirolimu s ACE inhibitory (viz bod 5.1). Pacienti užívající sirolimus mají být při současném užívání ACE inhibitorů pečlivě sledováni.

Očkování

Imunosupresiva mohou ovlivňovat odpověď na očkování. V průběhu léčby imunosupresivou, včetně přípravku Rapamune, může být očkování méně účinné. V průběhu užívání přípravku Rapamune je třeba se vyhnout podání živých vakcín.

Malignity

Imunosuprese může vést ke zvýšené vnímavosti k infekci a k možnému rozvoji lymfomu a dalších malignit, zejména kožních (viz bod 4.8). U pacientů se zvýšeným rizikem rakoviny může být jako obvykle omezena expozice slunečnímu světlu a ultrafialovému (UV) záření nošením ochranného oděvu a používáním krémů s vysokým ochranným faktorem.

Infekce

Nadměrné potlačení imunitního systému může také zvýšit náchylnost k infekcím, včetně oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoálních), fatálních infekcím a sepsi.

Mezi těmito stavy u pacientů po transplantaci ledviny jsou virová nefropatie spojená s BK virem a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojená s JC virem. Tyto infekce mají často vztah k celkové vysoké imunosupresivní zátěži a mohou vést k závažným nebo fatálním stavům, o nichž by lékaři měli uvažovat při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se renální funkcí nebo s neurologickými symptomy.

U pacientů po transplantaci ledviny, kterým nebyla podávána antimikrobiální profylaxe, byly hlášeny případy pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii*. Proto má být prvních 12 měsíců po transplantaci podávána antimikrobiální profylaxe proti *Pneumocystis carinii*.

První 3 měsíce po transplantaci ledviny se doporučuje profylaxe proti cytomegaloviru (CMV), obzvláště u pacientů se zvýšeným rizikem onemocnění CMV.

Jaterní porucha

U pacientů s jaterní poruchou se doporučuje pečlivě sledovat minimální hladiny sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi. U pacientů se závažnou jaterní poruchou se doporučuje snížit udržovací dávku přibližně o jednu polovinu na základě snížené clearance (viz body 4.2 a 5.2). Protože tito pacienti mají prodloužený poločas vylučování, mělo by se terapeutické monitorování léčivého přípravku po úvodní dávce nebo po změně dávky provádět po delší časové období až do dosažení stabilních koncentrací (viz body 4.2 a 5.2).

Populace po transplantaci plic a jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Rapamune v rámci imunosupresivní terapie po transplantaci jater nebo plic nebyla stanovena, proto se takové podávání nedoporučuje.

Ve dvou klinických studiích u pacientů s *de novo* transplantovanými játry bylo podávání sirolimu s cyklosporinem nebo s takrolimem spojeno se zvýšeným počtem trombóz jaterních arterií, což většinou vedlo ke ztrátě štěpu nebo k úmrtí.

Klinická studie u pacientů po transplantaci jater, randomizovaných na pacienty, u nichž došlo ke konverzi z režimu založeného na inhibitech kalcineurinu (CNI) na režim založený na sirolimu, a pacienty, kteří pokračovali v režimu založeném na inhibitech kalcineurinu (CNI), 6-144 měsíců po transplantaci jater neprokázala superioritu glomerulární filtrace (GFR), upravené podle výchozích hodnot, po 12 měsících (-4,45 ml/min u skupiny, kde byla provedena konverze, versus -3,07 ml/min u skupiny, která pokračovala v režimu založeném na CNI). Studie také neprokázala non-inferioritu četnosti kombinované ztráty štěpu a chybí údaje o přežití nebo úmrtnosti ve skupině pacientů léčených sirolimem po konverzi v porovnání se skupinou pokračující v léčení CNI. Četnost úmrtí ve skupině léčené sirolimem po konverzi byla vyšší než ve skupině pokračující v léčení CNI, i když četnosti se nelišily signifikantně. Četnosti předčasného ukončení studie, všech nežádoucích účinků (a zvláště infekcí), a akutní rejekce štěpu jater, prokázané biopsií po 12 měsících, byly všechny signifikantně vyšší ve skupině pacientů léčených sirolimem po konverzi v porovnání se skupinou pokračující v léčení CNI.

U pacientů s *de novo* transplantovanými plícemi, u nichž byl sirolimus součástí imunosupresivního režimu, byly zjištěny případy dehiscence bronchiální anastomózy končící většinou smrtí.

Systémové účinky

U pacientů užívajících přípravek Rapamune bylo také hlášeno zhoršené nebo opožděné hojení ran zahrnující lymfokélu u pacientů po transplantaci ledviny a dehiscenci ran. Podle údajů lékařské literatury mohou mít pacienti s body mass indexem (BMI) vyšším než 30 kg/m² zvýšené riziko abnormálního hojení ran.

U pacientů užívajících přípravek Rapamune bylo také hlášeno hromadění tekutiny zahrnující periferní edémy, lymfedém, pleurální výpotek a perikardiální výpotek (včetně hemodynamicky signifikantních výpotků u dětí a dospělých).

Použití přípravku Rapamune vyvolalo zvýšení hladin cholesterolu a triglyceridů v séru, které může vyžadovat léčení. Pacientům léčeným přípravkem Rapamune mají být laboratorně stanovovány hladiny tuků a při zjištění hyperlipidemie mají být provedena následná opatření, jako je dieta, cvičení a podávání léků snižujících hladinu lipidů. U pacientů se stanovenou hyperlipidemií má být před zahájením imunosupresivního režimu s přípravkem Rapamune vyhodnocen poměr rizika a přínosu. Podobně má být znovu vyhodnocen poměr rizika a přínosu při pokračování terapie přípravkem Rapamune u pacientů se závažnou nezvládnutelnou hyperlipidemií.

Laktosa a sacharosa

Sacharosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy typu intolerance fruktosy, malabsorpce glukosy, galaktosy nebo insuficience sacharázy-isomaltázy by neměli tento lék užívat.

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy typu intolerance galaktosy, vrozená deficiencie laktázy nebo glukoso-galaktosová malabsorpce by neměli tento lék užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sirolimus je rozsáhle metabolizován isozymem CYP3A4 ve střevní stěně a v játrech. Sirolimus je také substrátem pro efluxní pumpu mnoha léčiv, P-glykoprotein (P-gp), nacházející se v tenkém střevě. Proto absorpce a následné vylučování sirolimu mohou být ovlivňovány látkami, působícími na tyto proteiny. Inhibitory CYP3A4 (jako ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telithromycin, nebo klarithromycin) snižují metabolismus sirolimu a zvyšují hladiny sirolimu. Induktory CYP3A4 (jako rifampicin nebo rifabutin) zvyšují metabolismus sirolimu a snižují hladiny sirolimu. Současné podávání sirolimu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP3A4 se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Rifampicin (induktor CYP3A4)

Podání opakovaných dávek rifampicinu po jedné dávce 10 mg perorálního roztoku přípravku Rapamune snížilo koncentraci sirolimu v plné krvi. Rifampicin zvýšil clearance sirolimu přibližně 5,5-krát a snížil AUC přibližně o 82% a $C_{\max}$ přibližně o 71%. Současné podávání rifampicinu a sirolimu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Podání opakovaných dávek ketokonazolu signifikantně ovlivnilo rychlost a rozsah absorpce a expozici sirolimu, což se projevilo zvýšením $C_{\max}$ 4, 4-krát, $t_{\max}$ 1,4-krát a AUC 10,9-krát. Současné podávání sirolimu a ketokonazolu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Vorikonazol (inhibitor CYP3A4)

Po současném podávání sirolimu (jednotlivá dávka 2 mg) s vícedávkovým perorálním podáním vorikonazolu (první den 400 mg každých 12 hodin, pak 100 mg každých 12 hodin po 8 dní) zdravým subjektům bylo hlášeno zvýšení $C_{\max}$ a AUC v průměru o sedmkrát, resp. jedenáctkrát. Současné podávání sirolimu a vorikonazolu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Diltiazem (inhibitor CYP3A4)

Podání 10 mg perorálního roztoku přípravku Rapamune současně se 120 mg diltiazemu signifikantně ovlivnilo biologickou dostupnost sirolimu. $C_{\max}$ sirolimu byla zvýšena 1,4-krát, $t_{\max}$ zvýšen 1,3-krát a AUC zvýšen 1,6-krát. Sirolimus neovlivnil farmakokinetiku diltiazemu a metabolitů desacetyldiltiazemu a desmetyldiltiazemu. Při současném podání sirolimu a diltiazemu má být sledována hladina sirolimu v krvi a může být nezbytné upravit dávkování.

Verapamil (inhibitor CYP3A4)

Vícedávkové podávání verapamilu a sirolimu perorálního roztoku signifikantně ovlivnilo podíl a rozsah absorpce obou léků. $C_{\max}$ sirolimu v plné krvi se zvýšila 2,3-krát, $t_{\max}$ 1,1-krát a AUC 2,2-krát. $C_{\max}$ a AUC S(-) verapamilu v plazmě se zvýšily 1,5-krát a $t_{\max}$ se snížila o 24%. Hladiny sirolimu by měly být monitorovány a mělo by se uvažovat o vhodném snížení dávek obou léků.

Erythromycin (inhibitor CYP3A4)

Vícedávkové podávání erythromycinu a sirolimu perorálního roztoku signifikantně zvýšilo podíl a rozsah absorpce obou léků. $C_{\max}$ sirolimu v plné krvi se zvýšila 4,4-krát, $t_{\max}$ 1,4-krát a AUC 4,2-krát. $C_{\max}$ báze erythromycinu v plazmě se zvýšila 1,6-krát, $t_{\max}$ 1,3-krát a AUC 1,7-krát. Hladiny sirolimu by měly být monitorovány a mělo by se uvažovat o vhodném snížení dávek obou léků.

Cyklosporin (substrát pro CYP3A4)

Rychlost a rozsah absorpce sirolimu byly signifikantně zvýšeny cyklosporinem A (CsA). Sirolimus

podávaný současně (5 mg), 2 hodiny (5 mg) a 4 hodiny (10 mg) po CsA (300 mg) měl za následek zvýšení AUC sirolimu přibližně o 183%, 141%, resp. 80%. Účinek CsA se rovněž odrazil zvýšením C_{max} a t_{max} sirolimu. C_{max} a AUC sirolimu zůstaly nezměněny, když byl sirolimus podán 2 hodiny před podáním CsA. Jednotlivá dávka sirolimu, pokud byla podána současně nebo se 4hodinovým odstupem, neovlivnila u zdravých dobrovolníků farmakokinetiku cyklosporinu (mikroemulze). Doporučuje se podávat přípravek Rapamune 4 hodiny po aplikaci cyklosporinu (mikroemulze).

Kanabidiol (inhibitor P-gp)

Při současném užívání s kanabidiolem byly hlášeny zvýšené hladiny sirolimu v krvi. Souběžné podávání kanabidiolu s jiným perorálně podávaným inhibitorem mTOR ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo v důsledku inhibice intestinálního efluxu P-gp kanabidiolem ke zvýšení expozice inhibitoru mTOR přibližně 2,5krát jak pro C_{max} , tak pro AUC. Při současném podávání kanabidiolu a přípravku Rapamune je třeba postupovat s opatrností, přičemž je třeba pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků. Sledujte hladinu sirolimu v krvi a podle potřeby upravte dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Perorální antikoncepce

Nebyla pozorována signifikantní farmakokinetická interakce mezi sirolimem a 0,3 mg norgestrelu/0,03 mg ethinylestradiolu. I když výsledky studie interakcí po jednotlivé dávce svědčí o nepřítomnosti farmakokinetické interakce s perorálními kontraceptivy, výsledky nemohou vyloučit možnost změn farmakokinetiky, které mohou ovlivnit účinnost perorální antikoncepce v průběhu dlouhodobé terapie přípravkem Rapamune.

Další možné interakce

Inhibitory CYP3A4 mohou snížit metabolismus sirolimu a zvýšit jeho hladinu v krvi. Mezi tyto inhibitory patří některá antimykotika (např. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), některá antibiotika (např. troleandomycin, telithromycin, klarithromycin), některé inhibitory proteáz (např. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nikardipin, bromokryptin, cimetidin, danazol a letermovir.

Induktory CYP3A4 mohou zvýšit metabolismus sirolimu a snížit jeho hladinu v krvi (jako třezalka tečkovaná – *Hypericum perforatum*, antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin).

I když sirolimus inhibuje lidský jaterní mikrosomální cytochrom P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5 *in vitro*, nepředpokládá se, že inhibuje aktivitu těchto izozymů *in vivo*, protože k vyvolání inhibice jsou nutné mnohem vyšší koncentrace než koncentrace, kterých bylo dosaženo u pacientů užívajících terapeutické dávky přípravku Rapamune. Inhibitory P-gp mohou snížit eflux sirolimu ze střevních buněk a zvýšit jeho hladinu.

Grapefruitový džus ovlivňuje metabolismus zprostředkovaný CYP3A4 a měl by proto být vyloučen ze stravy.

Po látkách zvyšujících kinetiku gastrointestinálního traktu, jako cisaprid a metoklopramid, mohou být pozorovány farmakokinetické interakce.

Klinicky významné farmakokinetické interakce nebyly pozorovány mezi sirolimem a následujícími látkami: aciklovir, atorvastatin, digoxin, glibenklamid, methylprednisolon, nifedipin, prednisolon a trimethoprim/sulfamethoxazol.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

V průběhu terapie přípravkem Rapamune a po 12 týdnů po ukončení jeho podávání musí být používána účinná antikoncepce (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání sirolimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí není známo. Přípravek Rapamune nemá být podáván v průběhu těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. V průběhu terapie přípravkem Rapamune a po 12 týdnů po ukončení jeho podávání musí být používána účinná antikoncepce.

Kojení

Po podání radioaktivně značeného sirolimu je radioaktivita vylučována do mléka kojících potkanů. Není známo, zda se sirolimus vylučuje do lidského mateřského mléka. Pro možné nežádoucí účinky sirolimu na kojené děti má být kojení během léčby přípravkem Rapamune přerušeno.

Fertilita

U některých pacientů léčených přípravkem Rapamune bylo pozorováno zhoršení parametrů spermií. Tyto účinky byly ve většině případů reverzibilní po ukončení podávání přípravku Rapamune (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není známo, že by přípravek Rapamune ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Nebyly provedeny studie sledující ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované při profylaxi orgánové rejekce po transplantaci ledviny

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky léku (vyskytující se u > 10 % pacientů) jsou trombocytopenie, anemie, horečka, hypertenze, hypokalemie, hypofosfatemie, infekce močových cest, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hypertriglyceridemie, bolest břicha, lymfokéla, periferní otok, artralgie, akné, průjem, bolest, obstipace, nauzea, bolest hlavy, zvýšená hladina kreatininu v krvi a zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi.

Četnost jakýchkoli nežádoucích účinků se může zvyšovat se zvyšující se minimální hladinou sirolimu v rovnovážném stavu v krvi.

Následující seznam nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických studií a na postmarketingových zkušenostech.

V třídách orgánových systémů jsou nežádoucí účinky rozděleny do skupin četnosti výskytu (počet pacientů, u kterých se očekává daný nežádoucí účinek), s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Většina pacientů byla v imunosupresivních režimech zahrnujících přípravek Rapamune v kombinaci

s jinými imunosupresivními látkami.

Třída tělesného orgánu	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Pneumonie Mykotické infekce Virové infekce Bakteriální infekce Infekce virem herpes simplex Infekce močových cest	Sepse Pyelonefritis Infekce způsobená cytomegalovirem Herpes zoster způsobený virem varicella zoster	Kolitida vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> Mykobakteriální infekce (včetně tuberkulózy) Infekce způsobená virem Epstein-Barrové		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Ne-melanomová rakovina kůže*	Lymfom *; maligní melanom*; posttransplantační lymfoproliferativní porucha		Neuroendokrinní karcinom kůže*
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Anemie Leukopenie	Hemolyticko-uremický syndrom Neutropenie	Pancytopenie Trombotická trombocytopenická purpura		
Poruchy imunitního systému		Přecitlivělost (včetně angioedému, anafylaktické reakce a anafylaktoidní reakce)			
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie Hypofosfatemie Hyperlipidemie (včetně hypercholesterolemie) Hyperglykemie Hypertriglyceridemie Diabetes mellitus				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy				Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie
Srdeční poruchy	Tachykardie	Perikardiální výpotek			
Cévní poruchy	Lymfokéla	Žilní trombóza	Lymfedém		

Třída tělesného orgánu	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
	Hypertenze	(včetně hluboké žilní trombózy)			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní embolie Pneumonitida* Pleurální výpotek Epistaxe	Plicní hemoragie	Alveolární proteinóza	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha Průjem Obstipace Nauzea	Pankreatitida Stomatitis Ascites			
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkční jaterní testy (včetně zvýšené alaninamino-transferázy a zvýšené aspartátamino-transferázy)		Selhání jater*		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Akné		Exfoliativní dermatitida	Hypersenzitivní vaskulitida	
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáň	Artralgie	Nekróza kostí			
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie		Nefrotický syndrom (viz bod. 4.4) Fokální segmentová glomeruloskleróza*		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Porucha menstruace (včetně amenorey a menoragie)	Ovariální cysty			
Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Edém Periferní otok Horečka Bolest Porucha hojení*				
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi				

*Viz oddíl níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunosuprese zvyšuje citlivost k rozvoji lymfomu a dalších malignit, zejména kožních (viz bod 4.4).

U pacientů léčených imunosupresivou, včetně přípravku Rapamune, byly hlášeny případy virové nefropatie spojené s BK virem, jakož i případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s JC virem.

Byla zaznamenána hepatotoxicita. Riziko se může zvyšovat se zvyšující se minimální hladinou sirolimu v rovnovážném stavu v krvi. Při zvýšených minimálních hladinách sirolimu v rovnovážném stavu v krvi byla vzácně pozorována fatální hepatická nekróza.

U pacientů v imunosupresivních režimech s přípravkem Rapamune se vyskytly případy intersticiálního plicního onemocnění (zahrnující pneumonitidy a vzácně obliterující bronchiolitidy s obrazem pneumonie /BOOP/ a plicní fibrózy), některé z nich s fatálním průběhem a neidentifikovanou infekční etiologií. V některých případech intersticiální plicní onemocnění ustoupilo po ukončení nebo snížení dávek přípravku Rapamune. Riziko se může zvyšovat se zvyšující se minimální hladinou sirolimu v rovnovážném stavu v krvi.

Po transplantaci byly pozorovány poruchy hojení, včetně fasciální dehiscence, incizní hernie a disrupce anastomózy (např. rány, cévní, dýchacích cest, močovodů a žlučových cest).

U některých pacientů léčených přípravkem Rapamune bylo pozorováno zhoršení parametrů spermií. Tyto účinky byly ve většině případů reverzibilní po ukončení podávání přípravku Rapamune (viz bod 5.3).

U pacientů s opožděným nástupem funkce štěpu může sirolimus zpoždit obnovení jeho renálních funkcí.

Současné podávání sirolimu s inhibitory kalcineurinu může zvýšit riziko HUS/TTP/TMA vyvolaných inhibitory kalcineurinu.

Byla hlášena fokální segmentová glomeruloskleróza.

U pacientů, kterým byl podáván přípravek Rapamune, bylo také zaznamenáno hromadění tekutin včetně periferního edému, lymfedému, pleurálního výpotku a perikardiálních výpotků (včetně hemodynamicky významných výpotků u dětí a dospělých).

Ve studii, která hodnotí bezpečnost a účinnost konverze z kalcineurinových inhibitorů na sirolimus (cílová hladina 12-20 ng/ml) při udržovací terapii po transplantaci ledviny, bylo zastaveno zařazování pacientů z podskupiny (n=90) s úvodní hodnotou glomerulární filtrace nižší než 40 ml/min. (viz bod 5.1). Ve skupině pacientů léčených sirolimem byl vyšší podíl závažných nežádoucích účinků zahrnujících pneumonii, akutní rejekci, ztrátu štěpu a smrt (n=60, medián doby po transplantaci 36 měsíců).

Byly hlášeny ovariální cysty a menstruační poruchy (včetně amenorey a menoragie). Pacientky s příznaky ovariální cysty by měly být doporučeny na další vyšetření. Výskyt ovariálních cyst může být vyšší u premenopauzálních žen ve srovnání s postmenopauzálními ženami. V některých případech se ovariální cysty vstřebaly a menstruační poruchy vymizely po vysazení podávání přípravku Rapamune.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících (věk pod 18 let) nebyly provedeny kontrolované klinické studie při srovnatelném způsobu podávání a dávkování přípravku Rapamune, jaký je indikován u dospělých.

Bezpečnost byla hodnocena v kontrolované klinické studii, do níž byli zařazeni pacienti po transplantaci ledviny ve věku pod 18 let s uvažovaným vysokým imunologickým rizikem,

definovaným jako jedna nebo více akutních epizod rejekce alotransplantátu v anamnéze a/nebo přítomnost chronické nefropatie alotransplantátu, potvrzená biopsií ledviny (viz bod 5.1). Podávání přípravku Rapamune v kombinaci s inhibitory kalcineurinu a s kortikosteroidy bylo spojeno se zvýšeným rizikem zhoršení renální funkce, s poruchou hladin lipidů v séru (včetně zvýšení hladin triglyceridů a cholesterolu v krvi, aj.) a s infekcemi močových cest. Studovaný léčebný režim (nepřetržitě podávání přípravku Rapamune v kombinaci s inhibitory kalcineurinu) není indikován pro dospělé ani dětské pacienty (viz bod 4.1).

V jiné studii, do níž bylo zařazeno 274 pacientů po transplantaci ledviny ve věku do 20 let včetně, která měla hodnotit bezpečnost progresivního snižování dávky kortikosteroidů (zahájeného 6 měsíců po transplantaci) z imunosupresivního režimu iniciovaného po transplantaci, zahrnujícího plnou imunosupresivní dávku sirolimu a inhibitoru kalcineurinu v kombinaci s indukci basiliximabem, byl hlášen u 19 (6,9%) pacientů rozvoj posttransplantační lymfoproliferativní poruchy (PTLD). Z 89 pacientů, kteří byli před transplantací séronegativní na virus Epstein-Barrové (EBV), se u 13 (15,6%) rozvinul PTLD. Všichni pacienti, u nichž se PTLD rozvinul, byli mladší 18 let.

Nejsou dostatečné zkušenosti, aby mohlo být doporučeno podávání přípravku Rapamune u dětí a dospívajících (viz bod 4.2).

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů s S-LAM

Bezpečnost byla hodnocena v kontrolované studii zahrnující 89 pacientů s LAM, z nichž 81 pacientů mělo S-LAM a 42 bylo léčeno přípravkem Rapamune (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky léčivého přípravku pozorované u pacientů s S-LAM odpovídaly již známému bezpečnostnímu profilu přípravku pro indikaci profylaxe orgánové rejekce po transplantaci ledviny, a navíc byl pozorován úbytek tělesné hmotnosti, který byl ve studii hlášen s vyšší četností u přípravku Rapamune v porovnání s placebem (velmi časté, 9,5 %, vs. časté, 2,6 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Dosud jsou minimální zkušenosti s předávkováním. Jeden pacient dostal záchvat síňové fibrilace po požití 150 mg přípravku Rapamune. Celkově jsou nežádoucí účinky po předávkování v souladu s účinky uvedenými v části 4.8. Ve všech případech předávkování mají být zahájena celková podpůrná opatření. Na základě špatné rozpustnosti přípravku Rapamune ve vodě a jeho vysoké vazby na erythrocyty lze očekávat, že přípravek Rapamune nebude ve významné míře dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva; ATC kód: L04AH01.

Sirolimus inhibuje aktivaci T buněk, vyvolanou většinou podnětů, blokováním kalcium-dependentních a kalcium-independentních intracelulárních signálních transdukcí. Studie demonstrovaly, že jeho účinky jsou zprostředkovány mechanismem, který je odlišný od mechanismu účinku cyklosporinu, takrolimu a dalších imunosupresivních látek. Experimentální důkazy svědčí o tom, že sirolimus se váže na specifický cytosolový protein FKPB-12 a že komplex FKPB-12 - sirolimus inhibuje aktivaci savčího rapamycinového cíle (mTOR), rozhodující kinázy pro vývoj buněčného cyklu. Inhibice mTOR vede k bloádě mnoha specifických signálních transdukčních cest. Výsledkem je inhibice aktivace lymfocytů, která vede k imunosupresi.

U zvířat má sirolimus přímý účinek na aktivaci T a B buněk potlačující tak reakce zprostředkované imunitním systémem, jako je rejekce aloštěpu.

LAM zahrnuje infiltraci tkáně plic buňkami podobnými buňkám hladké svaloviny, nesoucími inaktivující mutace genu TSC (komplex tuberózní sklerózy) (LAM buňky). Ztráta funkce genu TSC aktivuje signální dráhu mTOR, což následně vede k buněčné proliferaci a uvolnění lymfangiogenních růstových faktorů. Sirolimus inhibuje aktivovanou dráhu mTOR, a tím i proliferaci LAM buněk.

Klinické studie

Profylaxe orgánové rejekce

Ve studiích 3 fáze zahrnujících pacienty s renálním aloštěpem od mrtvého nebo žijícího dárce byli studováni pacienti s nízkým až středním imunologickým rizikem s ukončeným podáváním cyklosporinu na udržovací terapii přípravkem Rapamune. Dodatečně byli zařazeni příjemci po opakované transplantaci, jejichž předchozí štěpy přežily nejméně 6 měsíců po transplantaci. U pacientů s rejekční epizodou 3. st. dle Banffské klasifikace, kteří byli závislí na dialýze a měli sérový kreatinin vyšší než 400 $\mu\text{mol/l}$, nebo kteří měli nepřiměřenou funkci ledvin, aby jim mohl být cyklosporin vysazen, nebylo podávání cyklosporinu ukončeno. Ve studii s eliminací cyklosporinu při udržovací terapii přípravkem Rapamune nebylo dostatečné množství pacientů s vysokým imunologickým rizikem ztráty štěpu, a proto se jim tento léčebný režim nedoporučuje.

Po 12, 24 a 36 měsících bylo přežití štěpu a pacienta v obou skupinách podobné. Po 48 měsících byl statisticky signifikantní rozdíl v přežití štěpu ve prospěch přípravku Rapamune ve skupině, u které byl cyklosporin vysazen, v porovnání se skupinou léčenou přípravkem Rapamune a cyklosporinem (včetně pacientů, kteří vypadli v průběhu follow up, i bez nich). V období do 12 měsíců po randomizaci byl ve skupině, u které byl cyklosporin vysazen, signifikantně vyšší podíl první rejekce potvrzené biopsií (9,8%) ve srovnání se skupinou s udržovací terapií cyklosporinem (4,2%). Později rozdíl mezi oběma skupinami nebyl signifikantní.

Po 12, 24, 36, 48 a 60 měsících ve skupině pacientů léčených přípravkem Rapamune, u nichž byl cyklosporin vysazen, byla signifikantně vyšší průměrná vypočítaná glomerulární filtrace (GFR) než ve skupině léčené přípravkem Rapamune s cyklosporinem. Na základě analýzy údajů z 36 měsíců a dále, které ukázaly rostoucí rozdíl v přežívání štěpu a renálních funkcích, jakož i signifikantně nižší tlak krve ve skupině, u níž byl cyklosporin vysazen, bylo rozhodnuto ukončit hodnocení ve skupině léčené přípravkem Rapamune s cyklosporinem. V období do 60 měsíců byla incidence nekožních malignit signifikantně vyšší v kohortě s pokračujícím podáváním cyklosporinu (8,4%) v porovnání se skupinou, ve které byl cyklosporin vysazen (3,8%). Střední doba prvního výskytu rakoviny kůže byla signifikantně prodloužena.

Bezpečnost a účinnost konverze z inhibitorů kalcineurinu na přípravek Rapamune u udržovací terapie pacientů po transplantaci ledviny (6-120 měsíců po transplantaci) byly hodnoceny v randomizované multicentrické kontrolované studii rozdělené podle úvodní vypočítané GFR (20-40 ml/min. vs. více než 40 ml/min.). Současně podávanými imunosupresivy byly mofetil-mykofenolát, azatioprin a kortikosteroidy. Zařazování do skupiny pacientů s úvodní vypočítanou GFR menší než 40 ml/min. bylo přerušeno kvůli nerovnováze v oblasti bezpečnosti (viz bod 4.8).

Ve skupině pacientů s úvodní vypočítanou GFR větší než 40 ml/min. nedošlo k celkovému zlepšení renálních funkcí. Po 1 a 2 letech byl podobný podíl akutních rejekcí, ztráty štěpu a úmrtnost. Léčbu vyžadující nežádoucí účinky se vyskytovaly častěji v prvních 6 měsících po konverzi na přípravek Rapamune. Po 24 měsících ve skupině pacientů s úvodní vypočítanou GFR větší než 40 ml/min. byl průměrný a střední poměr proteinů a kreatininu v moči signifikantně vyšší ve skupině po konverzi na přípravek Rapamune než ve skupině pokračující v léčbě inhibitory kalcineurinu (viz bod 4.4). Byl také hlášen nový nástup nefrózy (nefrotický syndrom), (viz bod 4.8).

Po 2 letech byl podíl ne-melanomových kožních malignit signifikantně nižší ve skupině po konverzi na přípravek Rapamune (1,8%) v porovnání se skupinou pokračující v léčbě kalcineurinovými inhibitory (6,9%). V podskupině pacientů s úvodní GFR větší než 40 ml/min. a normálním vylučováním proteinů močí bylo vypočítané GFR po 1 a 2 letech vyšší v podskupině pacientů po konverzi na přípravek Rapamune než v odpovídající podskupině pokračující v léčbě inhibitory kalcineurinu. Podíl akutních rejekcí, ztráty štěpu a úmrtnost byly podobné, avšak vylučování proteinů močí ve větvi léčené přípravkem Rapamune v této podskupině bylo vyšší.

V otevřené randomizované komparativní multicentrické studii pacienti po transplantaci ledviny přešli 3 až 5 měsíců po transplantaci z takrolimu na sirolimus, nebo nadále užívali takrolimus. V rámci této studie nebyl u těchto pacientů po uplynutí 2 let pozorován žádný významný rozdíl v renálních funkcích. Ve skupině pacientů, kteří přešli na sirolimus, se ve srovnání se skupinou užívající takrolimus vyskytlo výrazně více nežádoucích účinků (99,2 % vs. 91,1 %, $p = 0,002^*$) a rovněž více případů vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků (26,7 % vs. 4,1 %, $p < 0,001^*$). Akutní rejekce potvrzená biopsií se vyskytovala častěji ($p = 0,020^*$) u pacientů ve skupině léčené sirolimem (11 vs. 8,4 %) ve srovnání se skupinou léčenou takrolimem (2 vs. 1,6 %) po dobu 2 let; ve skupině léčené sirolimem měla většina rejekcí mírný průběh (8 z 9 [89 %] BCAR zprostředkovaná T-buňkami, 2 ze 4 [50 %] BCAR zprostředkovaná protilátkami). Pacienti, u kterých byla ze stejného bioptického vzorku zjištěna jak rejekce zprostředkovaná protilátkami, tak rejekce zprostředkovaná T-buňkami, byli započítáni do obou těchto kategorií. U více pacientů, kteří přešli na sirolimus, se nově rozvinul diabetes mellitus, který byl definován užíváním jakékoli nepřetržité diabetické léčby trvající 30 a více dní nebo nejméně 25 dní bez přerušení (non-stop) po randomizaci, s hodnotami glukózy nalačno ≥ 126 mg/dl / bez lačnění ≥ 200 mg/dl po randomizaci (18,3 % vs. 5,6 %, $p = 0,025^*$). Ve skupině léčené sirolimem byl pozorován nižší výskyt kožního karcinomu skvamózních buněk (0 % vs. 4,9 %).

*Poznámka: hodnota p nebyla u vícenásobného testování kontrolována

Ve dvou multicentrických klinických studiích u pacientů s *de novo* transplantovanou ledvinou, mělo léčení přípravkem Rapamune, mofetil-mykofenolátem (MMF), kortikosteroidy a antagonisty receptoru IL-2 za následek signifikantně vyšší podíl akutních rejekcí a početně vyšší úmrtnost ve srovnání s pacienty léčenými inhibitory kalcineurinu, MMF, kortikosteroidy a antagonisty receptoru IL-2 (viz 4.4.). V *de novo* větvích léčených přípravkem Rapamune bez inhibitoru kalcineurinu nebyly renální funkce lepší. V jedné ze studií bylo použito zkrácené dávkovací schéma daklizumabu.

V randomizovaném komparativním porovnání ramiprilu a placebo z hlediska prevence proteinurie u pacientů s transplantovanou ledvinou, po konverzi inhibitorů kalcineurinu na sirolimus, byl pozorován rozdíl v počtu pacientů s BCAR v průběhu 52 týdnů [13 (9,5 %) vs. 5 (3,2 %); $p = 0,073$]. U pacientů, kteří léčbu zahájili ramiprilem 10 mg, byla vyšší četnost BCAR (15 %) v porovnání s pacienty, kteří léčbu zahájili ramiprilem 5 mg (5 %). K většině rejekcí došlo v prvních šesti měsících po konverzi a jejich závažnost byla mírná; v průběhu studie nebyly hlášeny žádné ztráty štěpu (viz bod 4.4).

Pacienti se sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM)

Bezpečnost a účinnost léčby S-LAM přípravkem Rapamune byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené multicentrické kontrolované studii. Tato studie srovnávala přípravek Rapamune (dávka upravena na 5-15 ng/ml) s placebem ve 12měsíčním léčebném období následovaném 12měsíčním obdobím pozorování u pacientů s TSC-LAM nebo S-LAM. Na 13 studijních pracovištích ve Spojených státech amerických, Kanadě a Japonsku bylo do studie zařazeno osmdesát devět (89) pacientů, z nichž 81 pacientů mělo S-LAM; z těchto pacientů s S-LAM bylo 39 pacientů randomizováno do skupiny dostávající placebo a 42 pacientů do skupiny dostávající přípravek Rapamune. Hlavním kritériem pro zařazení byl objem postbronchodilatačního usilovného výdechu za 1 sekundu (FEV_1) ≤ 70 % předpokládané hodnoty při úvodní návštěvě. U pacientů s S-LAM měli zařazení pacienti středně pokročilé onemocnění plic a úvodní FEV_1 $49,2 \pm 13,6$ % (průměr $\pm$ SD) předpokládané hodnoty. Primárním cílovým parametrem byl rozdíl mezi skupinami ve změně (v křivce) FEV_1 . Během léčebného období u pacientů s S-LAM byla průměrná změna $FEV_1 \pm SE$ -12 ± 2 ml za měsíc ve skupině s placebem a $0,3 \pm 2$ ml za měsíc ve skupině s přípravkem Rapamune ($p < 0,001$). Absolutní rozdíl mezi skupinami v průměrné změně FEV_1 během léčebného období byl 152 ml neboli přibližně

11 % průměrného FEV1 v době zařazení do studie.

Při srovnání se skupinou dostávající placebo bylo u skupiny dostávající sirolimus pozorováno zlepšení od úvodního stavu do 12 měsíců v parametrech usilovné vitální kapacity (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml za měsíc, $p < 0,001$), sérového vaskulárního endoteliálního růstového faktoru D (VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml za měsíc, $p < 0,001$), kvality života (skóre v dotazníku kvality života VAS-QOL (Visual Analogue Scale – Quality of Life): $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ za měsíc, $p = 0,022$) a funkční výkonnosti ($-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ za měsíc, $p = 0,044$) u pacientů s S-LAM. Za toto období nebyl pozorován žádný významný rozdíl mezi skupinami v parametrech funkční reziduální kapacity, změny vzdálenosti, kterou pacient ujde za 6 minut, difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý ani skóre obecného pocitu pohody u pacientů s S-LAM.

Pediatrická populace

Přípravek Rapamune byl hodnocen v kontrolované klinické studii trvající 36 měsíců, do níž byli zařazení pacienti po transplantaci ledviny ve věku pod 18 let s uvažovaným vysokým imunologickým rizikem, definovaným jako jedna nebo více akutních epizod rejekce alotransplantátu v anamnéze a/nebo přítomnost chronické nefropatie alotransplantátu, potvrzená biopsií ledviny. Pacienti dostávali přípravek Rapamune (cílová koncentrace sirolimu 5 až 15 ng/ml) v kombinaci s inhibitory kalcineurinu a s kortikosteroidy nebo dostávali imunosupresivní terapii založenou na inhibitory kalcineurinu bez přípravku Rapamune. Skupina léčená přípravkem Rapamune nepotvrdila superioritu v prvním výskytu akutní rejekce, potvrzené biopsií, ani ve ztrátě štěpu, ani v úmrtnosti v porovnání s kontrolní skupinou. V každé skupině došlo k jednomu úmrtí. Použití přípravku Rapamune v kombinaci s inhibitory kalcineurinu a s kortikosteroidy bylo spojeno se zvýšeným rizikem zhoršení renální funkce, s poruchou hladin lipidů v séru (včetně zvýšení hladin triglyceridů a celkového cholesterolu, aj.) a s infekcemi močových cest (viz bod 4.8).

V pediatrické klinické studii po transplantaci ledviny byla po podání plné dávky přípravku Rapamune dětem a dospívajícím přidán k plné dávce inhibitorů kalcineurinu s basiliximabem a kortikosteroidy pozorována nepříjemně vysoká četnost PTLD (viz bod 4.8).

V jednom retrospektivním hodnocení jaterního venookluzivního onemocnění (VOD) u pacientů, kteří se podrobili myeloablativní transplantaci kmenových buněk za použití cyklofosfamidu a celotělového ozáření, byl u pacientů léčených přípravkem Rapamune pozorován zvýšený výskyt jaterního venookluzivního onemocnění (VOD), zejména při současném užívání methotrexátu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Mnoho obecných farmakokinetických informací bylo získáno z podávání přípravku Rapamune perorálního roztoku; tyto údaje jsou uvedeny jako první. Informace, které se přímo vztahují k lékové formě obalených tablet, jsou pak uvedeny v části Perorální tableta.

Perorální roztok

Sirolimus se po podání přípravku Rapamune perorálního roztoku rychle absorbuje a dosahuje u zdravých subjektů maximální koncentrace po 1 hodině po jednorázové dávce a u pacientů se stabilizovanou funkcí ledvinového štěpu po 2 hodinách po opakovaných dávkách. Systémová dostupnost sirolimu v kombinaci se současně podávaným cyklosporinem (Sandimmun) je přibližně 14%. Po opakovaném podání je průměrná koncentrace sirolimu v krvi zvýšena přibližně 3×. Terminální poločas u stabilizovaných pacientů s transplantovanou ledvinou po opakovaných perorálních dávkách byl 62 ± 16 hodin. Účinný poločas je však kratší a průměrných koncentrací v ustáleném stavu bylo dosaženo po 5-7 dnech. Poměr krve k plazmě (B/P) na 36 případech naznačuje, že sirolimus je rozsáhle dělen do formovaných krevních elementů.

Sirolimus je substrátem pro cytochrom P450 IIIA4 (CYP3A4) a P-glykoprotein. Sirolimus je rozsáhle metabolizován O-demetylací a/nebo hydroxylací. V plné krvi bylo identifikováno 7 hlavních metabolitů včetně hydroxyl-, demetyl- a hydroxymetyl- derivátu. Sirolimus je nejvýznamnější složkou

v plné krvi a přispívá více než z 90% na imunosupresivní účinek. Po jednorázové dávce značeného (^{14}C) sirolimu u zdravých dobrovolníků byla většina radioaktivity (91,1%) získána ze stolice a pouze menší množství (2,2 %) bylo vyloučeno močí.

Klinické studie s přípravkem Rapamune neobsahovaly dostatečné množství pacientů ve věku nad 65 let ke stanovení, zda tito budou reagovat odlišně od mladších pacientů. Údaje o minimálních koncentracích sirolimu v rovnovážném stavu u 35 pacientů starších 65 let s transplantací ledviny byly podobné koncentracím u populace ($n = 822$) ve věku od 18 do 65 let.

U dialyzovaných pediatrických pacientů (30% - 50% snížení glomerulární filtrace) ve věku od 5 do 11 let a od 12 do 18 let byla průměrná CL/F normalizovaná dle hmotnosti vyšší pro mladší pediatrické pacienty (580 ml/hod/kg) než pro starší pediatrické pacienty (450 ml/hod/kg) ve srovnání s dospělými (287 ml/hod/kg). Ve věkových skupinách byla velká individuální variabilita.

Koncentrace sirolimu byly měřeny v klinických studiích řízených koncentrací u dětských pacientů po transplantaci ledviny, kteří dostávali také cyklosporin a kortikosteroidy. Cílová minimální koncentrace v ustáleném stavu byla 10-20 ng/ml. V ustáleném stavu dostávalo 8 dětí ve věku 6-11 let střední dávky $1,75 \pm 0,71$ mg/den ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), zatímco 14 dospívajících ve věku 12-18 let dostávalo střední dávky $2,79 \pm 1,25$ mg/den ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Mladší děti měly vyšší podíl CL/F vzhledem k hmotnosti (214 ml/hod/kg) ve srovnání s dospívajícími (136 ml/hod/kg). Tyto údaje svědčí o tom, že mladší děti by k dosažení podobné cílové minimální koncentrace v ustáleném stavu mohly vyžadovat podání vyšší dávky na jednotku hmotnosti než dospívající a dospělí. Vývoj takových speciálních dávkovacích doporučení pro děti by však vyžadoval definitivní potvrzení větším množstvím údajů.

U pacientů s mírným a středním jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace A nebo B) byla průměrná hodnota AUC sirolimu zvýšena o 61%, hodnota $t_{1/2}$ zvýšena o 43% a hodnota CL/F snížena o 33% ve srovnání s normálními zdravými subjekty. U pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace C) byla průměrná hodnota AUC sirolimu zvýšena o 210%, hodnota $t_{1/2}$ zvýšena o 170% a hodnota CL/F snížena o 67% ve srovnání s normálními zdravými subjekty. U pacientů s jaterním poškozením byly pozorovány delší poločasy vylučování a dosahovalo se u nich ustáleného stavu se pozděním.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetika sirolimu byla podobná u skupin s různými renálními funkcemi od normální až po chybějící (dialyzovaní pacienti).

Perorální tableta

0,5 mg tableta není plně bioekvivalentní 1 mg, 2 mg a 5 mg tabletám při porovnání $C_{\max}$. Násobky 0,5 mg tablet by neměly být proto používány jako náhrada tablet jiných sil.

Průměrná biologická dostupnost po jednotlivé dávce obalené tablety u zdravých dobrovolníků je o 27 % vyšší než u perorálního roztoku. Průměrná $C_{\max}$ byla o 35 % nižší a průměrný $t_{\max}$ byl o 82 % vyšší. U příjemců transplantované ledviny byl rozdíl v biologické dostupnosti méně výrazný při podávání v ustáleném stavu a terapeutická ekvivalence byla prokázána v randomizované studii u 477 pacientů. Při změně lékové formy z perorálního roztoku na tablety se doporučuje podávat stejnou dávku a ověřit minimální koncentraci sirolimu v rovnovážném stavu za 1–2 týdny, zda se pohybuje v doporučeném cílovém rozmezí. Kontrola minimální koncentrace se doporučuje také při změně síly podávaných tablet.

Při podávání tablet přípravku Rapamune současně s vysoce tučným jídlem 24 zdravým dobrovolníkům došlo ke zvýšení $C_{\max}$ o 65 %, $t_{\max}$ o 32% a AUC o 23 %. K minimalizaci rozdílů mají být tablety přípravku Rapamune užívány vždy buď s jídlem, nebo na lačno. Grapefruitový džus ovlivňuje metabolismus prostřednictvím CYP3A4, a proto je třeba po dobu léčby přípravkem Rapamune se ho vyvarovat.

U zdravých pacientů se po podání jednotlivé dávky tablet přípravku Rapamune (5 mg) v rozmezí 5 až 40 mg dosahuje tomu úměrných koncentrací sirolimu.

Klinické studie s přípravkem Rapamune neobsahovaly dostatečné množství pacientů ve věku nad 65 let ke stanovení, zda tito budou reagovat odlišně od mladších pacientů. Výsledky tablet přípravku Rapamune podávaných 12 pacientům starším 65 let s transplantací ledviny byly podobné výsledkům u dospělých pacientů (n = 167) ve věku od 18 do 65 let.

Počáteční terapie (do 2–3 měsíců po transplantaci): Po podání nárazové dávky 6 mg po operaci následují počáteční udržovací dávky 2 mg. Minimální hladina koncentrace sirolimu v rovnovážném stavu v krvi u většiny pacientů užívajících obalené tablety přípravku Rapamune rychle dosáhne ustáleného stavu v doporučeném cílovém rozmezí (4–12 ng/ml v plné krvi, stanoveno chromatograficky). U 13 pacientů po transplantaci ledviny, užívajících přípravek Rapamune obalené tablety v dávce 2 mg denně v kombinaci s mikroemulzí cyklosporinu (podávané 4 hod před přípravkem Rapamune) a kortikosteroidy, byly v 1. a 3. měsíci po transplantaci získány následující farmakokinetické parametry sirolimu: $C_{\min,ss}$ $7,39 \pm 2,18$ ng/ml, $C_{\max,ss}$ $15,0 \pm 4,9$ ng/ml, $t_{\max,ss}$ $3,46 \pm 2,40$ hod, $AUC_{\tau,ss}$ 230 ± 67 ng×hod/ml, $CL/F/WT$ 139 ± 63 ml/hod/kg (parametry vypočtené z výsledků analýzy měřené pomocí LC-MS/MS). Odpovídající výsledky ze stejné klinické studie s perorálním roztokem byly následující: $C_{\min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{\max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{\max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ hod, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng×hod/ml, $CL/F/W$ 173 ± 50 ml/hod/kg. Minimální koncentrace sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi měřená pomocí LC/MS/MS byla v signifikantní korelaci ($r^2 = 0,85$) s $AUC_{\tau,ss}$.

Při monitorování všech pacientů v období léčení současně s cyklosporinem byla u sirolimu zjištěna průměrná (10., 90. percentil) minimální koncentrace v rovnovážném stavu (chromatograficky) $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0–13 ng/ml) při průměrné denní dávce $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5–2,7 mg), (viz bod 4.2).

Udržovací terapie: Od 3. do 12. měsíce, po ukončení podávání cyklosporinu, byla u sirolimu zjištěna průměrná (10., 90. percentil) minimální koncentrace v rovnovážném stavu (chromatograficky) $19 \pm 4,1$ ng/ml (14–24 ng/ml) při průměrné denní dávce $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6–13,6 mg), (viz bod 4.2). Avšak dávka sirolimu byla přibližně 4× vyšší v důsledku absence farmakokinetické interakce s cyklosporinem (dvojnásobné zvýšení) a zvýšených požadavků na imunosupresi v důsledku absence cyklosporinu (dvojnásobné zvýšení).

Lymfangi leiomyomatóza (LAM)

V klinické studii pacientů s LAM byl medián minimální koncentrace sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi po 3 týdnech podávání tablet se sirolimem v dávce 2 mg/den 6,8 ng/ml (mezikvartilové rozpětí 4,6 až 9,0 ng/ml; n = 37). Při řízených koncentracích (cílová koncentrace 5 až 15 ng/ml) byl medián koncentrace sirolimu na konci 12měsíční léčby 6,8 ng/ml (mezikvartilové rozpětí 5,9 až 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Následující nežádoucí účinky nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly pozorovány u zvířat při dosažených hladinách podobných klinicky dosaženým hladinám a s možným významem pro klinické použití: vakuolizace buněk pankreatických Langerhansových ostrůvků, degenerace testikulárních tubulů, gastrointestinální ulcerace, fraktury a svalky na kostech, jaterní hematoopoéza a plicní fosfolipidóza.

Sirolimus nebyl mutagenní v *in vitro* bakteriálním testu reverzní mutace, ve zkoušce chromozomální aberace ovariálních buněk čínského křečka, v testu mutací na myších lymfomových buňkách nebo v *in vivo* mikronukleárním testu na myších.

Zkoušky kancerogenity provedené na myších a potkanech ukázaly zvýšenou incidenci lymfomů (myší samci a samice), hepatocelulárního adenomu a karcinomu (samci myši) a granulocytární leukemie

(myši samice). Je známo, že se po chronickém podávání imunosupresivních látek mohou vyskytnout malignity (lymfomy) a byly ve vzácných případech u pacientů hlášeny. U myši došlo ke zvýšení počtu chronických vředových kožních lézí. Změny mohou být vztaženy k chronické imunosupresi. Testikulární adenomy intersticiálních buněk potkanů pravděpodobně svědčí o druhově závislé odpovědi na hladinu luteinizačního hormonu a jsou obvykle považovány za omezeně klinicky významné.

Ve studiích reprodukční toxicity byla pozorována snížená fertilita u potkaních samců. Ve 13týdenní studii na potkanech bylo hlášeno částečně reverzibilní snížení počtu spermií. Ve studii na potkanech a opicích bylo pozorováno snížení testikulární hmotnosti a/nebo histologická poškození (jako tubulární atrofie a tubulární obří buňky). U potkanů sirolimus způsoboval embryo/fetotoxicitu, která se projevovala mortalitou a sníženou hmotností plodů (spojená s opožděním osifikace kostí). (Viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Makrogol
Magnesium-stearát
Mastek

Obal tablety:

Rapamune 0,5 mg obalené tablety

Makrogol
Glycerol-monooleát
Šelak
Síran vápenatý
Mikrokrystalická celulóza
Sacharosa
Oxid titaničitý
Žlutý oxid železitý (E172)
Hnědý oxid železitý (E172)
Poloxamer 188
Tokoferol-alfa
Povidon
Karnaubský vosk
Inkoust potisku (šelak, červený oxid železitý, propylenglykol [E1520], koncentrovaný roztok amoniaku, simetikon)

Rapamune 1 mg obalené tablety

Makrogol
Glycerol-monooleát
Šelak
Síran vápenatý
Mikrokrystalická celulóza
Sacharosa
Oxid titaničitý
Poloxamer 188
Tokoferol-alfa
Povidon
Karnaubský vosk

Inkoust potisku (šelak, červený oxid železitý, propylenglykol [E1520], koncentrovaný roztok amoniaku, simetikon)

Rapamune 2 mg obalené tablety

Makrogol

Glycerol-monooleát

Šelak

Síran vápenatý

Mikrokrystalická celulóza

Sacharosa

Oxid titaničitý

Žlutý oxid železitý (E172)

Hnědý oxid železitý (E172)

Poloxamer 188

Tokoferol-alfa

Povidon

Karnaubský vosk

Inkoust potisku (šelak, červený oxid železitý, propylenglykol [E1520], koncentrovaný roztok amoniaku, simetikon)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Rapamune 0,5 mg obalené tablety

3 roky

Rapamune 1 mg obalené tablety

3 roky

Rapamune 2 mg obalené tablety

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání a pro zacházení s ním

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr z čirého polyvinylchloridu (PVC)/polyethylenu (PE)/polychlorotrifluorethylenu (Aclar)/hliníku (Al) po 30 a 100 tabletách.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

Rapamune 1 mg obalené tablety
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg obalené tablety
EU/1/01/171/009-010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. března 2001
Datum posledního prodloužení registrace: 13. března 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Rapamune 1 mg/ml perorální roztok:

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem
Belgie

Rapamune 0,5 mg obalené tablety, Rapamune 1 mg obalené tablety, Rapamune 2 mg obalené tablety:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Německo

Vytištěná příbalová informace léčivého přípravku musí obsahovat název a adresu výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Dále je třeba aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

TEXT PRO 60 ml VNĚJŠÍ OBAL/KARTON (OBSAHUJÍCÍ STŘÍKAČKY/LAHVIČKU V KRABÍČCE)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rapamune 1 mg/ml perorální roztok
sirolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml přípravku Rapamune obsahuje sirolimusum 1 mg.
Jedna 60ml lahvička přípravku Rapamune obsahuje sirolimusum 60 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: ethanol, propylenglykol (E1520), sójové mastné kyseliny. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok.

1 lahvička
30 dávkovacích injekčních stříkaček
1 adaptér na stříkačky
1 ochranné pouzdro

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K perorálnímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Spotřebujte do 30 dnů od otevření lahvičky.

Spotřebujte do 24 hodin po naplnění dávkovací stříkačky.

Přípravek by měl být použit ihned po naředění.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/171/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rapamune 1 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**VNITŘNÍ OBAL/ KRABÍČKA: 60 ml LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rapamune 1 mg/ml perorální roztok
sirolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml přípravku Rapamune obsahuje sirolimusum 1 mg.
Jedna 60ml lahvička přípravku Rapamune obsahuje sirolimusum 60 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: ethanol, propylenglykol (E1520), sójové mastné kyseliny. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok
60ml lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K perorálnímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Spotřebujte do 30 dnů od otevření lahvičky.

Spotřebujte do 24 hodin po naplnění dávkovací stříkačky.

Přípravek by měl být použit ihned po naředění.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/171/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

TEXT LAHVIČKY: 60 ml LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rapamune 1 mg/ml perorální roztok.
sirolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml přípravku Rapamune obsahuje sirolimusum 1 mg.
Jedna 60ml lahvička přípravku Rapamune obsahuje sirolimusum 60 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: ethanol, propylenglykol (E1520), sójové mastné kyseliny. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K perorálnímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Datum otevření

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Spotřebujte do 30 dnů od otevření lahvičky.

Spotřebujte do 24 hodin po naplnění dávkovací stříkačky.

Přípravek by měl být použit ihned po naředění.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/171/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL/KRABÍČKA – VELIKOST BALENÍ PO 30 A 100 TABLETÁCH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rapamune 0,5 mg obalené tablety
sirolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna obalená tableta obsahuje sirolimusum 0,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: monohydrát laktosy, sacharosu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 obalených tablet
100 obalených tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Nedrt'ete, nežvýkejte nebo nedělte.
K perorálnímu podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25° C.
Blistr uchovávejte v původní papírové krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rapamune 0,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rapamune 0,5 mg tablety
sirolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL/KRABÍČKA – VELIKOST BALENÍ PO 30 A 100 TABLETÁCH****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rapamune 1 mg obalené tablety
sirolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna obalená tableta obsahuje sirolimusum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: monohydrát laktosy, sacharosu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 obalených tablet
100 obalených tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Nedrt'te, nežvýkejte nebo nedělte.
K perorálnímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Blistr uchovávejte v původní papírové krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rapamune 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rapamune 1 mg tablety
sirolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KARTON/KRABÍČKA – VELIKOST BALENÍ PO 30 A 100 TABLETÁCH****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rapamune 2 mg obalené tablety
sirolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna obalená tableta obsahuje sirolimusum 2 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: monohydrát laktosy, sacharosu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 obalených tablet
100 obalených tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Nedrt'te, nežvýkejte nebo nedělte.
K perorálnímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Blistr uchovávejte v původní papírové krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rapamune 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rapamune 2 mg tablety
sirolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rapamune 1 mg/ml perorální roztok sirolimusum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rapamune a k čemu se používá.
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rapamune užívat.
3. Jak se přípravek Rapamune užívá.
4. Možné nežádoucí účinky.
5. Jak přípravek Rapamune uchovávat.
6. Obsah balení a další informace.

1. Co je přípravek Rapamune a k čemu se užívá

Přípravek Rapamune obsahuje léčivou látku sirolimus, který patří do skupiny léků s imunosupresivním účinkem. Po transplantaci ledviny pomáhá kontrolovat imunitní systém (obranyschopnost) organismu.

Přípravek Rapamune se u dospělých pacientů používá proto, aby se předešlo odmítnutí (rejekci) transplantované ledviny. Obvykle se používá v kombinaci s jinými imunosupresivy zvanými kortikosteroidy a zpočátku (první 2 až 3 měsíce po transplantaci) s cyklosporinem.

Přípravek Rapamune se také používá k léčbě pacientů se sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM) se středně těžkým onemocněním plic nebo zhoršující se funkcí plic. S-LAM je vzácné progresivní onemocnění plic, které postihuje především ženy v plodném věku. Nejčastějším příznakem S-LAM je dušnost.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rapamune užívat

Neužívejte přípravek Rapamune

- jestliže jste alergický(á) na sirolimus nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na burské oříšky nebo sóju.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rapamune se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- Jestliže máte jakékoli jaterní problémy nebo jste prodělal(a) nějakou nemoc, která mohla poškodit játra. V těchto případech to, prosím, sdělte svému lékaři. Jakákoliv jaterní porucha může totiž ovlivnit dávkování přípravku Rapamune, který užíváte, a můžete kvůli ní podstupovat dodatečná vyšetření krve.

- Přípravek Rapamune, stejně jako jiné imunosupresivní léky, může snížit schopnost Vašeho organismu vypořádat se s infekcí a může zvýšit riziko vzniku rakoviny lymfatických (mízních) tkání a kůže.
- Jestliže je Váš body mass index (BMI) vyšší než 30 kg/m², může Vám hrozit zvýšené riziko abnormálního hojení ran.
- Pokud jste považováni za pacienty s vysokým rizikem k odmítnutí (rejekci) ledviny, jako např. jestliže předchozí transplantát byl odmítnut.

Váš lékař Vám bude provádět testy na sledování hladin přípravku Rapamune v krvi. V průběhu léčení přípravkem Rapamune Vám lékař bude sledovat funkci ledvin, hodnotu krevního tuku (cholesterolu a/nebo triglyceridů), popř. i funkci jater.

Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku rakoviny kůže omezte vystavování se slunečnímu a UV záření tím, že zakryjete kůži oděvem a budete používat krém s vysokým ochranným faktorem.

Děti a dospívající

Zkušenosti s užíváním přípravku Rapamune u dětí a dospívajících mladších 18 let jsou omezené. V této populaci se užívání přípravku Rapamune nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Rapamune

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Rapamune, a proto může být vyžadována úprava dávek přípravku Rapamune. Svého lékaře nebo lékárníka byste měli o tom informovat zejména tehdy, když užíváte následující přípravky:

- jakákoli další imunosupresiva,
- antibiotika nebo léky proti plísním, které se používají k léčbě infekcí, jako jsou klarithromycin, erythromycin, telithromycin, troleandomycin, rifabutin, klotrimazol, flukonazol, itraconazol. Nedoporučuje se užívání přípravku Rapamune s rifampicinem, ketokonazolem nebo vorikonazolem.
- jakékoli léky na vysoký krevní tlak nebo na srdeční potíže včetně nikardipinu, verapamilu a diltiazemu,
- léky na epilepsii včetně karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu,
- léky používané k léčení vředů nebo jiných trávicích potíží jako jsou cisaprid, cimetidin, metoklopramid,
- bromokryptin (používaný k léčení Parkinsonovy choroby a různých hormonálních poruch), danazol (používaný k léčení gynekologických poruch) nebo inhibitory proteáz (např. používané k léčbě HIV a hepatitidy C zahrnující léky, jako jsou ritonavir, indinavir, boceprevir a telaprevir),
- přípravky obsahující rostlinu třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (antivirový lék k prevenci onemocnění cytomegalovirem),
- kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

Při užívání přípravku Rapamune by se neměly aplikovat živé očkovací látky. Před očkováním, prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka, že užíváte přípravek Rapamune.

Podávání přípravku Rapamune může vést ke zvýšení hladin cholesterolu a triglyceridů (krevních tuků) ve Vaší krvi, což si může vyžádat léčení. Léky známé jako „statiny“ a „fibráty“, používané k léčení zvýšené hladiny cholesterolu a triglyceridů, jsou spojovány se zvýšeným rizikem odbourávání svalstva (rhabdomyolýzou). Pokud užíváte léky na snížení hladiny tuků v krvi, informujte, prosím, svého lékaře.

Současné užívání přípravku Rapamune s inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), (druh léku užívaného ke snižování krevního tlaku) může vést k alergickým reakcím. Informujte svého lékaře, pokud užíváte jakýkoli z těchto léků.

Přípravek Rapamune s jídlem a pitím

Přípravek Rapamune se má užívat vždy stejně, buď s jídlem, nebo bez jídla. Pokud dáváte přednost užívání přípravku Rapamune s jídlem, měl(a) byste přípravek Rapamune pokaždé užívat s jídlem. Pokud dáváte přednost užívání přípravku Rapamune bez jídla, měl(a) byste přípravek Rapamune pokaždé užívat bez jídla. Jídlo může ovlivnit množství léku, které se dostane do Vaší krve, a když budete užívat svůj lék stejným způsobem, zůstanou hladiny přípravku Rapamune v krvi stabilnější.

Přípravek Rapamune se nesmí užívat s grapefruitovým džusem.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Rapamune by neměl být užíván během těhotenství, pokud to není naprosto nezbytné. V průběhu léčby přípravkem Rapamune a dalších 12 týdnů po jejím ukončení musí osoby v plodném věku používat některou z účinných antikoncepčních metod. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda přípravek Rapamune přechází do mateřského mléka. Pacientky užívající přípravek Rapamune by měly přestat kojit.

V souvislosti s užíváním přípravku Rapamune došlo ke snížení počtu spermií, stav se obvykle normalizoval po ukončení léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

I když se nepředpokládá, že by léčení přípravkem Rapamune mělo ovlivnit Vaši schopnost řídit motorová vozidla, poraďte se v případě pochybností se svým lékařem.

Přípravek Rapamune obsahuje ethanol (alkohol)

Přípravek Rapamune obsahuje až 3,17 obj. % ethanolu (alkohol). Počáteční dávka 6 mg obsahuje až 150 mg alkoholu, což odpovídá 3,80 ml piva nebo 1,58 ml vína. Tato dávka alkoholu může být škodlivá pro nemocné, kteří trpí alkoholismem, stejně tak i pro těhotné nebo kojící ženy, děti a pro vysoce rizikové skupiny, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo epilepsií. Alkohol může ovlivnit nebo dokonce zvýšit účinnost dalších léků.

Udržovací dávky 4 mg nebo méně obsahují malé množství ethanolu (100 mg nebo méně) a je pravděpodobné, že jsou příliš nízké, aby byly škodlivé.

3. Jak se přípravek Rapamune užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jist(a), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař přesně rozhodne, jakou dávku a jak často musíte přípravek Rapamune užívat. Jeho pokyny se přesně řiďte a nikdy sami neměňte dávky.

Přípravek Rapamune je určen pouze k perorálnímu podání (podání ústy). Informujte svého lékaře, pokud byste měl(a) problém s užíváním perorálního roztoku.

Přípravek Rapamune se má užívat vždy stejně, buď s jídlem, nebo bez jídla.

Transplantace ledviny

Váš lékař Vám podá jako počáteční dávku 6 mg přípravku Rapamune co nejdříve po transplantaci ledviny. Pak budete užívat 2 mg přípravku Rapamune každý den, pokud lékař nenařídí jinak. Dávka přípravku Rapamune Vám může být upravena podle jeho hladiny v krvi. Proto bude Váš lékař provádět krevní testy, aby mohl koncentrace přípravku Rapamune stanovit.

V případě, že užíváte také cyklosporin, musíte oba léky užívat s odstupem přibližně 4 hodin.

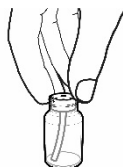
Doporučuje se přípravek Rapamune užívat zpočátku v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy. Po 3 měsících může Váš lékař vysadit přípravek Rapamune nebo cyklosporin, protože po uplynutí této doby se současné užívání těchto léků nedoporučuje.

Sporadická lymfangioleiomyomatóza (S-LAM)

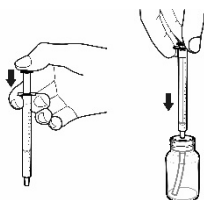
Lékař Vám bude dávat každý den 2 mg přípravku Rapamune, pokud nerozhodne jinak. Vaše dávka se upraví na základě hladiny přípravku Rapamune ve Vaší krvi. K měření koncentrací přípravku Rapamune bude lékař provádět krevní testy.

Instrukce k ředění přípravku Rapamune

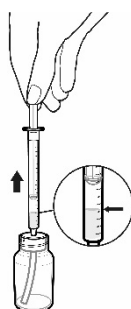
1. Bezpečnostní kryt lahvičky odstraňte zmáčknutím pojistek na krytu a jeho otočením. Pak zasuněte stříkačkový adaptér až na doraz k vršku lahvičky. Jednou zasunutý adaptér se nepokoušejte z lahvičky odstranit.



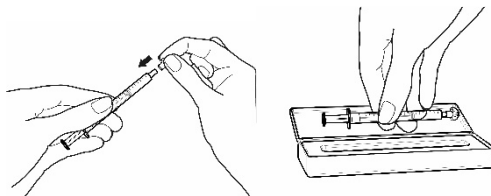
2. Jednu z dávkovacích stříkaček s plně stlačeným pístem vložte do otvoru adaptéru.



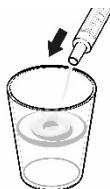
3. Jemným vytáhnutím pístu ze stříkačky natáhněte přesné množství přípravku Rapamune předepsané Vaším lékařem, dokud hladina roztoku nedosáhne úrovně odpovídající značky na dávkovací stříkačce. Lahvička má zůstat při natahování roztoku ve svislé poloze. Jestliže při natahování vznikají v roztoku ve stříkačce bubliny, vypusťte roztok přípravku Rapamune zpět do lahvičky a opakujte natahovací proces. Je možné, že k získání Vaší dávky budete potřebovat opakovat krok 3 více než jednou.



4. Byli jste informováni, že přípravek Rapamune máte užívat v určitou denní dobu. Je-li nezbytné, abyste si vzali lék s sebou, naplňte dávkovací stříkačku po danou značku a zavřete ji bezpečně zátkou – kryt má do místa zapadnout. Pak vložte zazátkovanou dávkovací stříkačku do pouzdra. Lék ve stříkačce by měl být uchováván při pokojové teplotě (nepřekračující 25° C) nebo v chladničce a měl by být spotřebován do 24 hodin.



5. Obsah dávkovací stříkačky vyprázdněte pouze do skleněné nebo plastové nádoby obsahující minimálně 60 ml vody nebo pomerančového džusu. Roztok dobře míchejte jednu minutu a ihned ho naráz vypijte. Nádobu znovu naplňte nejméně 120 ml vody nebo pomerančového džusu, dobře zamíchejte a ihned vypijte. K ředění nesmí být použita žádná jiná tekutina včetně grapefruitového džusu. Dávkovací stříkačka a kryt se používají jen jednou a potom se zlikvidují.



Při ochlazení roztoku se v lahvičce může vytvořit slabý zákal. Dojde-li k tomu, jednoduše přeneste přípravek Rapamune do pokojové teploty a jemně protřepejte. Přítomnost tohoto zákalu neovlivňuje kvalitu přípravku Rapamune.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rapamune, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) větší dávku přípravku Rapamune, než jste měl(a), ihned kontaktujte lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Označenou lahvičku s lékem vezměte vždy s sebou, a to i tehdy, je-li prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rapamune

Zapomenete-li užít přípravek Rapamune, vezměte si jej ihned, jakmile si na to vzpomenete, ale ne v průběhu 4 hodin od následující dávky cyklosporinu. V užívání léku potom pokračujte jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku přípravku Rapamune, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Přípravek Rapamune vždy užívejte s odstupem přibližně 4 hodin po užití cyklosporinu. Jestliže dávku přípravku Rapamune úplně vynecháte, měl(a) byste o tom informovat lékaře.

Jestliže přestanete užívat přípravek Rapamune

Nepřestávejte užívat přípravek Rapamune, aniž by Vám to naordinoval Váš lékař, protože tím riskujete ztrátu svého transplantovaného orgánu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Alergické reakce

Měl(a) byste **neprodleně vyhledat svého lékaře**, pokud zaznamenáte příznaky, jako je otok obličeje, jazyka a/nebo hrdla (hltnu) a/nebo obtíže s dýcháním (angioedém) či onemocnění kůže, u kterého se může kůže odlupovat (exfoliativní dermatitis). Může se jednat o příznaky závažné alergické reakce.

Poškození ledvin se sníženým počtem krvinek (trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom).

Jestliže se přípravek Rapamune užívá současně s léky zvanými inhibitory kalcineurinu (cyklosporin nebo takrolimus), může přípravek Rapamune zvýšit riziko poškození ledvin se sníženým počtem krevních destiček a červených krvinek s vyrážkou nebo bez ní (trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom). Máte-li příznaky, jako jsou modřiny nebo vyrážka, změny v moči nebo změny v chování nebo jakékoliv jiné, které jsou závažné, neobvyklé nebo déletrvající, kontaktujte svého lékaře.

Infekce

Přípravek Rapamune snižuje obranný mechanismus Vašeho těla. Proto nebude Vaše tělo tak dobře bojovat proti infekcím jako obvykle. Pokud tedy užíváte přípravek Rapamune, možná dostanete více infekcí než obvykle, např. infekce kůže, úst, žaludku a střev, infekce plic a močových cest (viz seznam níže). Pokud máte příznaky, které jsou závažné, neobvyklé nebo déletrvající, prosím, kontaktujte svého lékaře.

Četnost nežádoucích účinků

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 pacienta z 10

- Zadržování tekutiny v okolí ledvin
- Otok těla včetně rukou a nohou
- Bolest
- Horečka
- Bolest hlavy
- Zvýšený krevní tlak
- Bolest břicha, průjem, zácpa, nevolnost
- Snížený počet červených krvinek, snížený počet krevních destiček
- Zvýšená hladina tuků v krvi (cholesterolu a/nebo triglyceridů), zvýšená hladina cukru v krvi, snížená hladina draslíku v krvi, snížená hladina fosforu v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi
- Bolesti kloubů
- Akné
- Infekce močových cest
- Zápal plic a další bakteriální, virové a mykotické infekce
- Snížený počet krvinek potírajících infekce (bílé krvinky) v krvi
- Cukrovka
- Abnormální funkční jaterní testy, zvýšená hladina jaterních enzymů AST a/nebo ALT
- Vyrážka
- Zvýšené množství bílkoviny v moči
- Poruchy menstruace (včetně chybějící, málo časté nebo silné menstruace)
- Pomalé hojení (může zahrnovat oddělení vrstev chirurgického řezu nebo stehu)
- Zrychlená srdeční frekvence
- Je přítomna obecná tendence k zadržování tekutin v různých tkáních.

Časté: mohou postihnout až 1 pacienta z 10

- Infekce (včetně život ohrožujících infekcí)

- Sraženiny krve v dolních končetinách
- Sraženiny krve v plicích
- Afty
- Hromadění tekutiny v břiše
- Poškození ledvin se snížením počtu krevních destiček a červených krvinek s vyrážkou nebo bez ní (hemolyticko-uremický syndrom)
- Nízké hladiny jednoho druhu bílých krvinek, nazývaných neutrofily
- Poškození kostí
- Zánět, který může vést k poškození plic, tekutina v okolí plic
- Krvácení z nosu
- Rakovina kůže
- Infekce ledvin
- Cysty na vaječníku
- Hromadění tekutin ve vaku okolo srdce (osrdečníku), které v některých případech může snížit schopnost srdce pumpovat krev
- Zánět slinivky břišní
- Alergické reakce
- Pásový opar
- Infekce způsobená cytomegalovirem

Méně časté: mohou postihnout až 1 pacienta ze 100

- Zhoubné bujení lymfatické tkáně (lymfom/posttransplantační lymfoproliferativní porucha), kombinované snížení počtu červených i bílých krvinek a krevních destiček
- Krvácení z plic
- Bílkovina v moči, někdy závažná a spojená s nežádoucími účinky, např. otokem
- Zjizvení ledviny, které může snižovat její funkčnost
- Nadměrné hromadění tekutiny v tkáních v důsledku nesprávné funkce mízního systému
- Nízký počet krevních destiček, s vyrážkou nebo bez vyrážky (trombocytopenická purpura)
- Závažné alergické reakce, které mohou vést k olupování kůže
- Tuberkulóza
- Infekce způsobená virem Epstein-Barrové
- Průjem infekčního původu vyvolaný *Clostridium difficile*
- Závažné poškození jater

Vzácné: mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000

- Zabudování bílkovin do plicních sklípků, což může ztížit dýchání
- Závažné alergické reakce, které mohou postihnout krevní cévy (viz výše odstavec o alergických reakcích)

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

- Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES), závažný syndrom nervového systému, který má následující příznaky: bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost, křeče a ztráta zraku. Pokud se u Vás některý z těchto příznaků vyskytne, kontaktujte, prosím, svého lékaře.

Pacienti s S-LAM zaznamenali podobné nežádoucí účinky jako pacienti po transplantaci ledviny a také úbytek tělesné hmotnosti, který může postihnout až 1 pacienta z 10.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rapamune uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Rapamune uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jakmile byla lahvička jednou otevřena, měla by být uchovávána v chladničce a její obsah by měl být spotřebován do 30 dnů. Krátkou dobu, ale ne déle než 24 hodin a pouze je-li to nezbytné, můžete lahvičky uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C.

Jakmile je dávkovací injekční stříkačka naplněna přípravkem Rapamune perorální roztok, měla by být uchovávána při pokojové teplotě do 25 °C po dobu maximálně 24 hodin.

Jakmile je obsah dávkovací injekční stříkačky zředěn vodou nebo pomerančovým džusem, přípravek by měl být ihned vypit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rapamune obsahuje

Léčivou látkou je sirolimusum. Jeden mililitr přípravku Rapamune perorální roztok obsahuje sirolimusum 1 mg.

Pomocnými látkami jsou:

Polysorbát 80 (E433) a roztok fosfolipidů 50% (lecithin, propylenglykol [E1520], mono- a diacylglyceroly, ethanol, sojové mastné kyseliny a askorbyl-palmitát).

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 350 mg propylenglykolu (E1520) v jednom ml.

Jak přípravek Rapamune vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rapamune perorální roztok je světle žlutý až žlutý roztok dodávaný v lahvičkách po 60 ml.

Každé balení obsahuje: jednu lahvičku (ze skla jantarové barvy) obsahující 60 ml roztoku přípravku Rapamune, jeden adaptér na stříkačku, 30 dávkovacích injekčních stříkaček (plastové, jantarové barvy) a jedno ochranné pouzdro na injekční stříkačky.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

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

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

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

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rapamune 0,5 mg obalené tablety Rapamune 1 mg obalené tablety Rapamune 2 mg obalené tablety sirolimusum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rapamune a k čemu se používá.
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rapamune užívat.
3. Jak se přípravek Rapamune užívá.
4. Možné nežádoucí účinky.
5. Jak přípravek Rapamune uchovávat.
6. Obsah balení a další informace.

1. Co je přípravek Rapamune a k čemu se užívá

Přípravek Rapamune obsahuje účinnou látku sirolimus, který patří do skupiny léků zvaných imunosupresiva. Po transplantaci ledviny pomáhá kontrolovat imunitní systém (obranyschopnost) organismu.

Přípravek Rapamune se u dospělých pacientů používá proto, aby se předešlo odmítnutí (rejekci) transplantované ledviny. Obvykle se používá v kombinaci s imunosupresivy zvanými kortikosteroidy a zpočátku (první 2 až 3 měsíce po transplantaci) s cyklosporinem.

Přípravek Rapamune se také používá k léčbě pacientů se sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM) se středně těžkým onemocněním plic nebo zhoršující se funkcí plic. S-LAM je vzácné progresivní onemocnění plic, které postihuje především ženy v plodném věku. Nejčastějším příznakem S-LAM je dušnost.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rapamune užívat

Neužívejte přípravek Rapamune

- jestliže jste alergický(á) na sirolimus nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rapamune se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- Jestliže máte jakékoli jaterní problémy nebo jste prodělal(a) nějakou nemoc, která mohla poškodit játra. V těchto případech to, prosím, sdělte svému lékaři. Jakákoliv jaterní porucha může totiž ovlivnit dávkování přípravku Rapamune, který užíváte, a můžete kvůli ní

- podstupovat dodatečná vyšetření krve.
- Přípravek Rapamune, stejně jako jiné imunosupresivní léky, může snížit schopnost Vašeho organismu vypořádat se s infekcí a může zvýšit riziko vzniku rakoviny lymfatických (mízních) tkání a kůže.
- Jestliže je Váš body mass index (BMI) vyšší než 30 kg/m², může Vám hrozit zvýšené riziko abnormálního hojení ran.
- Pokud jste považováni za pacienty s vysokým rizikem k odmítnutí (rejekci) ledviny nebo jestliže předchozí transplantát byl odmítnut.

Váš lékař Vám bude provádět testy na sledování hladin přípravku Rapamune v krvi. V průběhu léčení přípravkem Rapamune Vám lékař bude sledovat funkci ledvin, hodnotu krevního tuku (cholesterolu a/nebo triglyceridů), popř. i funkci jater.

Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku rakoviny kůže omezte vystavování se slunečnímu a UV záření tím, že budete nosit ochranný oděv a používat krém s vysokým ochranným faktorem.

Děti a dospívající

Zkušenosti s užíváním přípravku Rapamune u dětí a dospívajících mladších 18 let jsou omezené. V této populaci se užívání přípravku Rapamune nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Rapamune

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Rapamune, a proto může být vyžadována úprava dávek přípravku Rapamune. Svého lékaře nebo lékárníka byste měli o tom informovat zejména tehdy, když užíváte následující přípravky:

- jakákoli další imunosupresiva
- antibiotika nebo léky proti plísním, které se používají k léčbě infekcí, jako jsou klarithromycin, erythromycin, telithromycin, troleandomycin, rifabutin, klotrimazol, flukonazol, itraconazol. Nedoporučuje se užívání přípravku Rapamune s rifampicinem, ketokonazolem nebo vorikonazolem.
- jakékoli léky na vysoký krevní tlak nebo na srdeční potíže, včetně nikardipinu, verapamilu a diltiazemu
- léky na epilepsii včetně karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu
- léky používané k léčení vředů nebo jiných trávicích potíží jako jsou cisaprid, cimetidin, metoklopramid
- bromokriptin (používaný k léčení Parkinsonovy choroby a různých hormonálních poruch), danazol (používaný k léčení gynekologických poruch), nebo inhibitory proteáz (např. používané k léčbě HIV a hepatitidy C zahrnující léky, jako jsou ritonavir, indinavir, boceprevir a telaprevir),
- přípravky obsahující rostlinu zvanou třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (antivirový lék k prevenci onemocnění cytomegalovirem),
- kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

Při užívání přípravku Rapamune by se neměly aplikovat živé očkovací látky. Před očkováním, prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka, že užíváte přípravek Rapamune.

Podávání přípravku Rapamune může vést ke zvýšení hladin cholesterolu a triglyceridů (krevních tuků) v krvi, což si může vyžádat léčení. Léky známé jako „statiny“ a „fibráty“, používané k léčení zvýšené hladiny cholesterolu a triglyceridů, jsou spojovány se zvýšeným rizikem odbourávání svalstva (rhabdomyolýzou). Pokud užíváte léky na snížení hladiny tuků v krvi, informujte, prosím, svého lékaře.

Současné užívání přípravku Rapamune s inhibitory angiotensin konvertujícím enzymem (ACE), (druh léku užívaného ke snižování krevního tlaku) může vést k alergickým reakcím. Informujte svého lékaře, pokud užíváte jakýkoli z těchto léků.

Přípravek Rapamune s jídlem a pitím

Přípravek Rapamune se má užívat vždy stejně, buď s jídlem, nebo bez jídla. Pokud dáváte přednost užívání přípravku Rapamune s jídlem, měl(a) byste přípravek Rapamune pokaždé užívat s jídlem. Pokud dáváte přednost užívání přípravku Rapamune bez jídla, měl(a) byste přípravek Rapamune pokaždé užívat bez jídla. Jídlo může ovlivnit množství léku, které se dostane do Vaší krve, a když budete užívat svůj lék stejným způsobem, zůstanou hladiny přípravku Rapamune v krvi stabilnější.

Přípravek Rapamune se nesmí užívat s grapefruitovým džusem.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Rapamune by neměl být užíván během těhotenství, pokud to není naprosto nezbytné. V průběhu léčby přípravkem Rapamune a dalších 12 týdnů po jejím ukončení musí osoby v plodném věku používat některou z účinných antikoncepčních metod. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda přípravek Rapamune přechází do mateřského mléka. Pacientky užívající přípravek Rapamune by měly přestat kojit.

V souvislosti s užíváním přípravku Rapamune došlo ke snížení počtu spermií, stav se obvykle zlepšil po ukončení léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

I když se nepředpokládá, že by léčení přípravkem Rapamune mělo ovlivnit Vaši schopnost řídit motorová vozidla, poraďte se v případě pochybností se svým lékařem.

Přípravek Rapamune obsahuje laktosu a sacharosu

Přípravek Rapamune obsahuje 86,4 mg laktosu a až 215, 8 mg sacharosu. Jestliže Vám lékař řekl, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte lékaře předtím, než začnete užívat tento lék.

3. Jak se přípravek Rapamune užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jist(a), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař přesně rozhodne, jakou dávku a jak často musíte přípravek Rapamune užívat. Jeho pokyny se přesně řiďte a nikdy sami neměňte dávky.

Přípravek Rapamune je určen pouze k perorálnímu podání (podání ústy). Tablety se nesmí drtit, žvýkat ani dělit. Informujte svého lékaře, pokud byste měl(a) problém s užíváním tablet.

Násobky 0,5mg tablet nemají být používány jako náhrada za 1mg a 2mg tablety, protože různé síly nejsou přímo zaměnitelné.

Přípravek Rapamune se má užívat vždy stejně, buď s jídlem, nebo bez jídla.

Transplantace ledviny

Váš lékař Vám podá jako počáteční dávku 6 mg přípravku Rapamune co nejdříve po transplantaci

ledviny. Pak budete užívat 2 mg přípravku Rapamune každý den, pokud lékař nenařídí jinak. Dávka přípravku Rapamune Vám bude upravena podle jeho hladiny v krvi. Proto bude Váš lékař provádět krevní testy, aby mohl koncentrace přípravku Rapamune stanovit.

V případě, že užíváte také cyklosporin, musíte oba léky užívat s odstupem přibližně 4 hodin.

Doporučuje se přípravek Rapamune užívat zpočátku v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy. Po 3 měsících může Váš lékař vysadit přípravek Rapamune nebo cyklosporin, protože po uplynutí této doby se současné užívání těchto léků nedoporučuje.

Sporadický lymfangiomyomatóza (S-LAM)

Lékař Vám bude dávat každý den 2 mg přípravku Rapamune, pokud nerozhodne jinak. Vaše dávka se upraví na základě hladiny přípravku Rapamune ve Vaší krvi. K měření koncentrací přípravku Rapamune bude lékař provádět krevní testy.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rapamune, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) větší dávku přípravku Rapamune, než jste měl(a), ihned kontaktujte lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Označený blistr vezměte vždy s sebou, a to i tehdy, je-li prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rapamune

Zapomenete-li užít přípravek Rapamune, vezměte si jej ihned, jakmile si na to vzpomenete, ale ne v průběhu 4 hodin od následující dávky cyklosporinu. V užívání léku potom pokračujte jako obvykle. Nikdy nezdvojnásobujte dávku přípravku Rapamune, abyste nahradil(a) zapomenutou dávku. Přípravek Rapamune vždy užívejte s odstupem přibližně 4 hodin po užití cyklosporinu. Jestliže dávku přípravku Rapamune úplně vynecháte, měl(a) byste o tom informovat lékaře.

Jestliže přestanete užívat přípravek Rapamune

Nepřestávejte užívat přípravek Rapamune, aniž by Vám to naordinoval Váš lékař, protože tím riskujete ztrátu svého transplantovaného orgánu.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Alergické reakce

Měl(a) byste **neprodleně vyhledat svého lékaře**, pokud zaznamenáte příznaky, jako je otok obličeje, jazyka a/nebo hrdla (hltnu) a/nebo obtíže s dýcháním (angioedém) či onemocnění kůže, u kterého se může kůže odlupovat (exfoliativní dermatitis). Může se jednat o příznaky závažné alergické reakce.

Poškození ledvin se sníženým počtem krvinek (trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom).

Jestliže se přípravek Rapamune užívá současně s léky zvanými inhibitory kalcineurinu (cyklosporin nebo takrolimus), může přípravek Rapamune zvýšit riziko poškození ledvin se sníženým počtem krevních destiček a červených krvinek s vyrážkou nebo bez ní (trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom). Máte-li příznaky, jako jsou modřiny nebo vyrážka, změny v moči nebo změny v chování nebo jakékoliv jiné, které jsou závažné, neobvyklé nebo déle trvající,

kontaktujte svého lékaře.

Infekce

Přípravek Rapamune snižuje obranný mechanismus Vašeho těla. Proto nebude Vaše tělo tak dobře bojovat proti infekcím jako obvykle. Pokud tedy užíváte přípravek Rapamune, možná dostanete více infekcí než obvykle, např. infekce kůže, úst, žaludku a střev, infekce plic a močových cest (viz seznam níže). Pokud máte příznaky, které jsou závažné, neobvyklé nebo déle trvající, prosím, kontaktujte svého lékaře.

Četnost nežádoucích účinků

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 pacienta z 10

- Zadržování tekutiny v okolí ledvin
- Otok těla včetně rukou a nohou
- Bolest
- Horečka
- Bolest hlavy
- Zvýšený krevní tlak
- Bolest břicha, průjem, zácpa, nevolnost
- Snížený počet červených krvinek, snížený počet krevních destiček
- Zvýšená hladina tuků v krvi (cholesterolu a/nebo triglyceridů), zvýšená hladina cukru v krvi, snížená hladina draslíku v krvi, snížená hladina fosforu v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi
- Bolesti kloubů
- Akné
- Infekce močových cest
- Zápal plic a další bakteriální, virové a mykotické infekce
- Snížený počet krvinek potírajících infekce (bílé krvinky) v krvi
- Cukrovka
- Abnormální funkční jaterní testy; zvýšená hladina jaterních enzymů AST a/nebo ALT
- Vyrážka
- Zvýšené množství bílkoviny v moči
- Poruchy menstruace (včetně chybějící, málo časté nebo silné menstruace)
- Pomalé hojení (toto může zahrnovat oddělení vrstev chirurgického řezu nebo stehu)
- Zrychlená srdeční frekvence
- Je přítomna obecná tendence k zadržování tekutin v různých tkáních.

Časté: mohou postihnout až 1 pacienta z 10

- Infekce (včetně život ohrožujících infekcí)
- Sraženiny krve v dolních končetinách
- Sraženiny krve v plicích
- Afty
- Hromadění tekutiny v břiše
- Poškození ledvin se snížením počtu krevních destiček a červených krvinek s vyrážkou nebo bez ní (hemolyticko-uremický syndrom)
- Nízké hladiny jednoho druhu bílých krvinek, nazývaných neutrofily
- Poškození kostí
- Zánět, který může vést k poškození plic, tekutina v okolí plic
- Krvácení z nosu
- Rakovina kůže
- Infekce ledvin
- Cysty na vaječníku
- Hromadění tekutin ve vaku okolo srdce (osrdečníku), které v některých případech může snížit schopnost srdce pumpovat krev

- Zánět slinivky břišní
- Alergické reakce
- Pásový opar
- Infekce způsobená cytomegalovirem

Méně časté: mohou postihnout až 1 pacienta ze 100

- Zhoubné bujení lymfatické tkáně (lymfom/posttransplantační lymfoproliferativní porucha), kombinované snížení počtu červených i bílých krvinek a krevních destiček
- Krvácení z plic
- Bílkovina v moči, někdy závažná a spojená s nežádoucími účinky, např. otokem
- Zjizvení ledviny, které může snižovat její funkčnost
- Nadměrné hromadění tekutiny v tkáních v důsledku nesprávné funkce mízního systému
- Nízký počet krevních destiček, s vyrážkou nebo bez vyrážky (trombocytopenická purpura)
- Závažné alergické reakce, které mohou vést k olupování kůže
- Tuberkulóza
- Infekce způsobená virem Epstein-Barrové
- Průjem infekčního původu vyvolaný *Clostridium difficile*
- Závažné poškození jater

Vzácné: mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000

- Zabudování bílkovin do plicních sklípků, což může ztížit dýchání
- Závažné alergické reakce, které mohou postihnout krevní cévy (viz výše odstavec o alergických reakcích)

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

- Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES), závažný syndrom nervového systému, který má následující příznaky: bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost, křeče a ztráta zraku. Pokud se u Vás některý z těchto příznaků vyskytne, kontaktujte, prosím, svého lékaře.

Pacienti s S-LAM zaznamenali podobné nežádoucí účinky jako pacienti po transplantaci ledviny a také úbytek tělesné hmotnosti, který může postihnout až 1 pacienta z 10.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rapamune uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní

prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rapamune obsahuje

Léčivou látkou je sirolimusum.

Jedna obalená tableta přípravku Rapamune 0,5 mg obsahuje 0,5 mg sirolimusum.

Jedna obalená tableta přípravku Rapamune 1 mg obsahuje 1 mg sirolimusum.

Jedna obalená tableta přípravku Rapamune 2 mg obsahuje 2 mg sirolimusum.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: monohydrát laktosy, makrogol, magnesium-stearát, mastek.

Obal tablety: makrogol, glycerol-monooleát, šelak, síran vápenatý, mikrokrytalická celulóza, sacharosa, oxid titaničitý, poloxamer 188, tokoferol-alfa, povidon, karnaubský vosk, inkoust potisku (šelak, červený oxid železitý, propylenglykol [E1520], koncentrovaný roztok amoniaku, simetikon).
Tablety 0,5 mg a 2 mg obsahují rovněž žlutý oxid železitý (E172) a hnědý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Rapamune vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rapamune 0,5 mg se dodává ve formě žlutohnědých obalených tablet trojúhelníkového tvaru označených na jedné straně „RAPAMUNE 0,5 mg“.

Přípravek Rapamune 1 mg se dodává ve formě bílých obalených tablet trojúhelníkového tvaru označených na jedné straně „RAPAMUNE 1 mg“.

Přípravek Rapamune 2 mg se dodává ve formě žlutých až béžových obalených tablet trojúhelníkového tvaru označených na jedné straně „RAPAMUNE 2 mg“.

Tablety jsou baleny v blistrech a dodávány v balení po 30 a 100 tabletách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ 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 Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.