

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rapamune 1 mg/ml mixtúra, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 1 mg af sirolimus.

Hver 60 ml flaska inniheldur 60 mg af sirolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 20 mg af etanóli og 20 mg af sojaolíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Ljós gul eða gul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rapamune er notað hjá fullorðnum sjúklingum til að fyrirbyggja líffærahöfnun við litla til meðal mikla ónæmisáhattu við nýrnaígræðslu. Mælt er með að í upphafi meðferðar sé Rapamune notað með ciklosporín mixtúru og barksterum í 2 til 3 mánuði. Aðeins má halda áfram að nota Rapamune sem viðhaldsmeðferð ásamt sterum ef unnt er að minnka ciklosporín mixtúru notkun smám saman (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Rapamuna er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlagar (sporadic lymphangioliomyomatosis (S-LAM)) með miðlungi alvarlegan lungnasjúkdóm eða versnandi lungnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð ætti að hefja og vera undir handleiðslu læknis með sérþekkingu á líffæraígræðslu.

Skammtar

Fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun

Upphafsméðferð (2 til 3 mánuðir eftir ígræðslu)

Venja er að gefa 6 mg stakan upphafsskammt af Rapamune sem tekinn er inn eins fljótt og hægt er eftir ígræðslu og síðan 2 mg einu sinni á dag þar til niðurstöður úr eftirliti með blóðþéttni lyfsins liggja fyrir (sjá *Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaæðlögun*). Aðlaga þarf Rapamune skammtinn að einstaklingnum þannig að lágstyrkur (lægsti styrkur í blóði) í blóði sé 4 til 12 ng/ml (vökvagreining). Aðlaga þarf Rapamune meðferð að minnkandi skömmtum af sterum og ciklosporín mixtúru. Lagt er til að lágstyrkur ciklosporíns fyrstu 2-3 mánuði eftir ígræðslu sé á bilinu 150-400 ng/ml (einstofna greining eða sambærileg tækni) (sjá kafla 4.5).

Til þess að minnka sveiflur, skal alltaf taka Rapamune inn á sama tíma miðað við ciklosporín, 4 klst. eftir ciklosporín skammtinn og annaðhvort alltaf með mat eða alltaf án matar (sjá kafla 5.2).

Viðhaldsmeðferð

Hætta skal notkun ciklosporíns smám saman, á 4 til 8 vikum og aðlaga þarf Rapamune skammtinn til að ná 12-20 ng/ml lágstyrk í blóði (vökvagreining; sjá *Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun*). Rapamune ætti að gefa með sterum. Hjá sjúklingum sem ekki hefur reynst mögulegt eða ekki verið hægt að reyna, að hætta notkun ciklosporíns, ætti ekki að nota Rapamune og ciklosporín saman lengur en í 3 mánuði eftir ígræðslu. Hjá slíkum sjúklingum er æskilegt að hætta notkun Rapamune, þegar hægt er og nota aðra meðferð til ónæmisbælingar.

Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun

Fylgjast skal náð með þéttni sirolimus í blóði hjá eftirtöldum sjúklingahópum:

- (1) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi
- (2) þegar efni sem örva eða bæla CYP3A4 eru gefin samtímis og þegar notkun þeirra er hætt (sjá kafla 4.5) og /eða
- (3) ef ciklosporín skammturinn er minnkaður töluvert eða notkun hætt, þar sem þessir hópar eru líklegastir til að hafa sértækar þarfir varðandi skömmtun.

Aðlögun á sirolimus meðferð ætti ekki einungis að byggja á eftirliti með blóðþéttni lyfsins. Fylgjast skal vandlega með klínískum einkennum, veðfjásýnum og rannsóknarstofugildum.

Flestir sjúklingar sem fengu 2 mg af Rapamune 4 klst. eftir ciklosporín voru með lágstyrk sirolimus í blóði innan 4 til 12 ng/ml viðmiðunarmarkna (sýnt fram á með vökvagreiningargildum). Ákjósanlegasta meðferðin krefst eftirlits með blóðþéttni lyfsins í öllum sjúklingum.

Best væri að niðurstöður úr fleiri en einni mælingu á lágstyrk sem fæst meira en 5 dögum eftir fyrri skammtabreytingu lægi til grundvallar aðlögunar á Rapamune skömmtun.

Sjúklingar geta skipt frá Rapamune mixtúru yfir í töflur og tekið sama magn (1 mg). Ráðlagt er að mæla lágstyrk 1-2 vikum eftir að skipt hefur verið um lyfjaform eða töflustyrkleika, til að staðfesta að lágstyrkur sé innan ráðlagðra marka.

Eftir að ciklosporín meðferð er hætt, er ráðlagður lágstyrkur á bilinu 12 til 20 ng/ml (vökvagreining). Ciklosporín hindrar umbrot sirolimus og því lækka sirolimus gildi þegar ciklosporín notkun er hætt nema sirolimus skammtar séu hækkaðir. Að meðaltali þarf að fjórfalda sirolimus skammt til þess að leiðrétta bæði fyrir því að ekki eru lengur milliverkanir (tvöföld aukning) og þörf á ónæmisbælingu eykst þegar notkun ciklosporín er hætt (tvöföld aukning). Hraði skammtaaukningar á sirolimus skal svara til hraða brotthvarfs á ciklosporín.

Ef þörf er á frekari skammtaaðlögunum á meðan viðhaldsmeðferð stendur (eftir að ciklosporín meðferð er hætt) er hægt að aðlaga skammta hjá flestum sjúklingum með því að nota einfalt hlutfall: nýr Rapamune skammtur = núverandi skammtur x (ákjósanlegur styrkur /núverandi styrk). Íhuga skal hleðsluskammt til viðbótar við nýjan viðhaldsskammt, þegar nauðsynlegt er að auka verulega lágstyrk sirolimus: Rapamune hleðsluskammtur = 3 x (nýr viðhaldsskammtur – núverandi viðhaldsskammtur). Hámarksskammtur Rapamune sem gefinn er á einum degi ætti ekki að vera hærri en 40 mg. Ef áætlaður daglegur skammtur fer yfir 40 mg, vegna hleðsluskammts til viðbótar, ætti að gefa hleðsluskammtinn á tveimur dögum. Fylgjast ætti með lágstyrk sirolimus í að minnsta kosti 3 til 4 daga eftir hleðsluskammt(a).

Ráðlögð mörk fyrir sólarhrings lágstyrk sirolimus byggjast á vökvagreiningu. Nokkrar greiningaraðferðir hafa verið notaðar til að mæla styrk sirolimus í blóði. Núverandi klínískar aðferðir við mælingu á sirolimus í blóði felast í að nota bæði vökvagreiningu og ónæmisfræðilegar mæliaðferðir. Styrkgildum sem fást með þessum mismunandi mælingaraðferðum er ekki hægt að skipta út hvoru fyrir hitt. Öll sirolimus gildi í þessari Samantekt á eiginleikum lyfs voru annaðhvort mæld með því að nota vökvagreiningaraðferðir eða hefur verið breytt í vökvagreiningargildi. Aðlögun að markgildi ætti að gera skv. þeirri magnákvörðunaraðferð sem notuð er til að mæla lágstyrk sirolimus. Þar sem niðurstöður eru háðar greiningu og rannsóknarstofu, og niðurstöður geta breyst með tímanum, verður framkvæmd aðlögunar að læknisfræðilegu gildi að vera með nákvæmri

þekkingu á þeirri greiningaraðferð sem notuð er. Læknar skulu því stöðugt vera upplýstir af ábyrgum aðilum rannsóknarstofu á hverjum stað um framkvæmd þeirrar aðferðar sem notuð er til að ákvarða styrk sirolíums.

Sjúklingar með stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangiomyomatosis, S-LAM)

Fyrir sjúklinga með S-LAM, á upphafsskammtur Rapamune að vera 2 mg/dag. Mæla skal lágstyrk sirolímus í blóði eftir 10 til 20 daga, með skammtaaðlögunum til að viðhalda styrk á bilinu 5 til 15 ng/ml.

Hjá flestum sjúklingum er hægt að byggja skammtaaðlögun á einföldu hlutfalli: nýr Rapamune skammtur = núverandi skammtur x (ákjósanleg þéttni/núverandi þéttni). Tíð aðlögun Rapamune skammta byggd á þéttni sirolímus þegar jafnvægi er ekki náð getur leitt til ofskömmunar eða vanskömmunar vegna þess að sirolímus hefur langan helmingunartíma. Þegar viðhaldsskammti Rapamune er náð, ættu sjúklingar að fá áfram nýja viðhaldsskammtinn í minnst 7 til 14 daga áður en frekari skammtaaðlögun fer fram með eftirliti með þéttni. Þegar stöðugum skammti er náð, skal fara fram eftirlit á minnst 3 mánaða fresti.

Upplýsingar úr samanburðarrannsóknum á meðferð við S-LAM lengur en í eitt ár liggja ekki fyrir enn sem komið er og því skal endurmeta ávinning meðferðar þegar lyfið er notað til lengri tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Þeldökkir líffæraþegar

Til eru takmarkaðar upplýsingar sem benda til þess að þeldökkir nýrnaþegar (aðallega afrískir-amerískir) þurfi hærri skammta og hærri lágstyrk sirolímus til að ná sömu verkun samanborið við þá sem ekki eru þeldökkir. Niðurstöður varðandi virkni og öryggi eru of takmarkaðar til þess að gefa út sérstakar leiðbeiningar fyrir notkun sirolímus í þeldökkum líffæraþegum.

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum á Rapamune mixtúru voru sjúklingar eldri en 65 ára ekki nógu margir til að hægt væri að draga ályktanir um hvort aldraðir muni svara öðruvísi en yngri sjúklingar (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð (sjá, kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Úthreinsun sirolímus getur verið minnkuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Mælt er með að viðhaldsskammtur Rapamune hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi sé minnkaður um það bil um helming.

Mælt er með að fylgjast náið með lágstyrk sirolímus í blóði hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun). Ekki er nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammtinn.

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi þarf að mæla styrk sirolímus á 5 til 7 daga fresti þar til stöðugur lágstyrkur hefur mælst þrisvar sinnum í röð eftir aðlögun skammta eða eftir hleðsluskammt vegna seinkunar á að jafnvægi náist þar sem helmingunartími er lengri.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rapamune hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Rapamune er eingöngu ætlað til inntöku.

Til þess að minnka sveiflur, skal taka Rapamune annaðhvort alltaf með mat eða alltaf án matar.

Forðast á neyslu greipsafa (sjá kafla 4.5).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Rapamune mixtúra, lausn inniheldur sojaolíu. Sjúklingar sem eru með ofnæmi fyrir hnetum eða soja mega ekki taka þetta lyf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rapamune hefur ekki verið nægilega rannsakað í sjúklingum sem eru nýrnaþegar sem eru í mikilli ónæmisáhættu og því er notkun ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.1).

Hjá sjúklingum sem eru nýrnaþegar þar sem bið er á virkni ígrædds líffæris, getur sirolimus tafið að nýrnastarfsemi verði aftur eðlileg.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmis-/ofnæmislík viðbrögð, ofsabjúgur, skinnflagningsbólga (exfoliative dermatitis) og ofnæmisæðabólga hafa verið tengd gjöf á sirolimus (sjá kafla 4.8).

Samhliða meðferð

Ónæmisbælandi efni (Aðeins nýrnaþegar)

Sirolimus hefur verið gefið samtímis eftirfarandi efnum í klínískum rannsóknum: tacrolimus, ciklosporíni, azathioprini, mycófénólat mófételi, barksterum og frumudrepanði mótefnum. Ekki hafa verið gerðar umfangsmiklar rannsóknir á notkun sirolimus samhliða öðrum ónæmisbælandi efnum.

Fylgjast skal með nýrnastarfsemi meðan á samtímis lyfjameðferð með Rapamune og ciklosporíni stendur. Hæfilega aðlögun ónæmisbælandi meðferðar ætti að hafa í huga hjá sjúklingum með hækkuð kreatínín gildi í sermi. Gæta skal varúðar við samtímis gjöf annarra efna sem vitað er að hafa skaðleg áhrif á nýrnastarfsemina.

Sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með ciklosporíni og Rapamune í meira en 3 mánuði höfðu hærri kreatínín gildi í sermi og lægri útreiknaðan gaukulsúnarhraða (glomerular filtration rate) samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með ciklosporíni og lyfleysu eða azathioprini sem viðmið. Sjúklingar sem voru teknir af ciklosporín meðferð með góðum árangri höfðu lægri kreatínín gildi í sermi og aukinn gaukulsúnarhraða ásamt lægri tíðni illkynja sjúkdóma, samanborið við sjúklinga sem héldu áfram á ciklosporíni. Ekki er hægt að mæla með áframhaldandi samtímis gjöf Rapamune og ciklosporíns sem viðhaldsmeðferð.

Byggt á upplýsingum úr frekari klínískum rannsóknum er ekki mælt með notkun Rapamune, mycófénólat mófétel og barkstera í samsetningu með lyfi sem eykur mótefni gegn IL-2 viðtökum (IL2R Ab) við nýrnaígræðslu í fyrsta sinn (sjá kafla 5.1).

Mælt er með reglulegri mælingu próteina í þvagi. Í rannsókn á viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum, þar sem metin var umbreyting frá calcineurin hemlum yfir í Rapamune, var algengt að prótein ykist í þvagi 6-24 mánuðum eftir breytinguna yfir í Rapamune (sjá kafla 5.1). Einnig var tilkynnt um ný

tilfelli af nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome) hjá 2% sjúklinga í rannsókninni (sjá kafla 4.8). Í opinni rannsókn með slembiröðun tengdist umbreyting frá calcineurin hemlinum tacrolimus yfir í Rapamune í viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum óhagstæðu öryggisniði (safety profile) án verkunarávinnings og því er ekki hægt að mæla með þeirri breytingu (sjá kafla 5.1).

Samtímis notkun Rapamune og calcineurin hemils getur aukið hættu á því að calcineurin hemill valdi þvageitrunarblóðlýsu (haemolytic uraemic syndrome)/ blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura)/blóðstorku-smáæðakvilla (thrombotic microangiopathy) (HUS/TTP/TMA).

HMG-CoA redúktasa hemlar

Í klínískum rannsóknum þoldist samtímis gjöf Rapamune og HMG-CoA redúktasa hemla og/eða fibrata vel. Á meðan Rapamune meðferð stendur með eða án ciklosporíns skal fylgjast með hækkuð lípíða hjá sjúklingum og hugsanlegri myndun rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) og annarra aukaverkana sem lýst er í tilsvarendi samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) þessara lyfja, hjá sjúklingum sem fá einnig HMG-CoA redúktasa hemil og/eða fibröt.

Cytochrom P450 ísóensím

Ekki ætti að gefa sirolimus samtímis efnunum sem bæla CYP3A4 mikið (eins og ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telithromycin eða clarithromycin) eða örva CYP3A4 (eins og rifampin, rifabutin) (sjá kafla 4.5).

Ofsabjúgur

Samtímis gjöf Rapamune og ACE (angiotensin-coverting enzyme) hemla hefur leitt til viðbragða sem líkjast ofsabjúg. Hækkuð þéttni sirolimus, til dæmis vegna milliverkunar við öfluga CYP3A4 hemla (með/án samtímis gjöf ACE hemla) getur einnig aukið líkur á ofsabjúg (sjá kafla 4.5). Í sumum tilvikum hvarf ofsabjúgurinn þegar notkun Rapamune var hætt eða skammturinn minnkaður.

Aukin tíðni bráðrar höfnunar, staðfest með vefjasýni, hefur sést hjá nýrnaþegum við samhliðanotkun sirolimus með ACE hemlum (sjá kafla 5.1). Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem fá sirolimus ef þeir taka ACE hemla samhliða.

Bólusetning

Ónæmisbæling getur haft áhrif á svörun við bólusetningum. Á meðan meðhöndlun stendur með ónæmisbælandi lyfjum eins og t.d. Rapamune getur virkni bólusetninga minnkað. Notkun á lifandi bóluefnum á að forðast á meðan að meðhöndlun með Rapamune stendur yfir.

Illkynja sjúkdómar

Aukið næmi fyrir sýkingum og hugsanleg myndun eitlaæxla og annarra illkynja meina, sérstaklega á húð, gæti komið í kjölfar ónæmisbælingar (sjá kafla 4.8).

Eins og vant er um sjúklinga með aukna hættu á húðkrabbameini skal forðast sólarljós og útfjólublátt ljós (UV) með því að klæðast fötum sem verja húðina og nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

Sýkingar

Ofbæling á ónæmiskerfinu getur einnig aukið næmi fyrir sýkingum, þ.m.t. tækifærissýkingum (bakteríu-, sveppa-, veiru og frumdýrasýkingum), banvænum sýkingum og sýklasótt.

Á meðal þessara sýkinga hjá nýrnaþegum er BK veirutengdur nýrnakvilli og JC veirutengd ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML). Þessar sýkingar tengjast álagi vegna mikillar ónæmisbælingar og geta leitt til alvarlegs eða banvæns ástands. Læknirinn skal hafa þetta í huga við mismunagreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með versnandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi.

Tilkynnt hefur verið um *Pneumocystis carinii* lungnabólgutílfelli hjá sjúklingum sem eru nýrnaþegar sem ekki fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð. Þess vegna skal gefa sýklalyf fyrstu 12 mánuðina eftir ígræðslu, sem fyrirbyggjandi meðferð gegn *Pneumocystis carinii* lungnabólgu.

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð gegn cytomegaloveiru (CMV) í 3 mánuði eftir nýrnaígræðslu, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá cytomegaloveiru sjúkdóm.

Skert lifrarstarfsemi

Mælt er með nánu eftirliti með lágstyrk sirolimus í blóði hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, er mælt með minnkun viðhaldsskammts um helming, vegna minnkunar á úthreinsun (sjá kafla 4.2 og 5.2). Þar sem helmingunartíminn er lengdur hjá þessum sjúklingum, á að fylgjast með blóðþéttni lyfsins eftir hleðsluskammt eða breytingu á skömmtum í lengri tíma, þar til stöðugum styrk hefur verið náð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lungna- og lifrarþegar

Öryggi og verkun Rapamune sem ónæmisbælandi meðferð hefur ekki verið staðfest hjá lifrar- og lungnaþegum og er því ekki mælt með slíkri notkun.

Í tveimur klínískum rannsóknum, þar sem rannsakadir voru nýir lifrarþegar, kom í ljós að þegar sirolimus ásamt ciklosporíni eða tacrolimus var notað leiddi það til aukningar á segamyndun í lifrarslagæð, er leiddi oftast til höfnunar á ígræddu líffæri eða dauða.

Í klínískri rannsókn á lifrarþegum, þar sem sjúklingum var slembiraðað í að skipta úr meðferð með calcineurin hemli (CNI) yfir í meðferð byggða á sirolimus annars vegar, eða þeir látnir halda áfram á meðferð með calcineurin hemli í 6-144 mánuði eftir lifrarígræðslu hins vegar, tókst ekki að sýna fram á mun betra aðlagð grunngildi gaukulsíunarhraða eftir 12 mánuði (-4,45 ml/mín annars vegar og -3,07 ml/mín hins vegar). Ekki tókst heldur að sýna fram á lægra hlutfall heildarhöfnunar á ígræddu líffæri, lifunar þeirra sem hafna líffæri eða lægra hlutfall þeirra sem deyja hjá sirolimus samanburðarhóp borið saman við þá sem héldu áfram á CNI meðferð. Hlutfall þeirra sem dóu í sirolimus samanburðarhópnum var herra en þeirra sem héldu áfram á CNI meðferð, þó svo að munurinn væri ekki marktækur. Hlutfall brottfalls úr rannsókninni, heildar aukaverkanir (og sýkingar sérstaklega) og bráð höfnun ígræddrar lifrar staðfest með lífsýni eftir 12 mánuði var allt marktækt herra í sirolimus samanburðarhópnum, borið saman við hópinn sem hélt áfram á CNI meðferð.

Greint hefur verið frá berkjusammynningar opnun (bronchial anastomotic dehiscence), í flestum tilfellum banvænni, í nýjum lungnaþegum þar sem sirolimus hefur verið notað sem hluti af ónæmisbælandi meðferð.

Altæk (systemic) áhrif

Greint hefur verið frá ófullnægjandi gróanda sára eða seinkun á gróanda hjá sjúklingum sem fengu Rapamune, ásamt eitlablöðrum (lymphocele) hjá nýrnaþegum og opnun sára. Sjúklingar með líkamsþyngdarstuðul (BMI) hærri en 30 kg/m² geta verið í aukinni hættu á óeðlilegum gróanda sára, byggt á læknisfræðilegum gögnum.

Einnig hefur verið tilkynnt um vökvasöfnun, þar með talinn bjúg í útlimum, vessabjúg, fleiðruvökva og vökva í gollurshúsi (þar með talinn vökva sem hefur marktæk áhrif á blóðflæði hjá börnum og fullorðnum), hjá sjúklingum sem fengu Rapamune.

Notkun á Rapamune hefur haft í för með sér hækkun á kólesteróli og þríglýseríðum í sermi, sem gæti þurft að meðhöndla. Fylgjast ætti með hækkun á blóðfitu með mælingum hjá sjúklingum sem fá Rapamune og ef vart verður við hækkun á blóðfitu, ætti að byrja á því að huga að fæði, líkamsæfingum og fitulækkandi lyfjum. Leggja skal mat á áhættu/ávinning hjá sjúklingum með staðfesta hækkun á blóðfitu, áður en byrjað er á ónæmisbælandi meðferð, að meðtöldu Rapamune. Á sama hátt á að endurmeta áhættu/ávinning af áframhaldandi Rapamune meðferð hjá sjúklingum með alvarlega og þráláta blóðfituhækkun.

Etanól

Rapamune mixtúra, lausn inniheldur allt að 2,5% etanól (alkóhól) af heildar rúmmáli. 6 mg hleðsluskammtur inniheldur allt að 150 mg af alkóhóli sem jafngildir 3 ml af bjór eða 1,25 ml af léttvíni. Sá skammtur getur hugsanlega verið skaðlegur þeim sem þjást af áfengissýki og skal taka tillit til hans hjá barnshafandi konum og konum með barn á brjósti, börnum og áhættuhópum eins og sjúklingum með lifrarsjúkdóm eða flogaveiki.

4 mg eða lægri viðhaldsskammtur inniheldur lítið magn etanóls (100 mg eða minna) sem líklegt er að að sé of lítil til að valda skaða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sirolimus umbrotnar að mestu leyti í þörmum og lifur með hjálp CYP3A4 samsætuensíms. Sirolimus er einnig ensímhvarfefni fyrir fjölyfja útrenslisdæluna, P-glycoprotein (P-gp) sem er að finna í smágirni. Þess vegna geta efni sem virka á þessi prótein haft áhrif á frásog og útskilnað sirolimus. CYP3A4 hemlar (eins og ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eða clarithromycin) draga úr niðurbroti sirolimus og auka magn þess í blóði. Efni sem örva CYP3A4 (eins og rifampin og rifabutin) auka niðurbrot sirolimus og minnka magn þess í blóði. Ekki er mælt með samtímis gjöf sirolimus með mjög virkum CYP3A4 hemlum eða efnum sem auka virkni CYP3A4 (sjá kafla 4.4).

Rifampicin (CYP3A4 hvati)

Endurtekin gjöf rifampicins minnkaði styrk sirolimus í blóði eftir inntöku eins 10 mg skammts af Rapamune mixtúru. Rifampicin jók úthreinsun sirolimus u.þ.b. 5,5-falt og minnkaði AUC um u.þ.b. 82% og C_{max} um u.þ.b. 71%. Ekki er mælt með samtímis gjöf rifampicin og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Ketokonazol (CYP3A4 hemill)

Endurteknir skammtar af ketokonazoli hafa veruleg áhrif á hraða og magn þess sem frásogast af sirolimus frá Rapamune mixtúru eins og 4,4-föld hækkun á C_{max} , 1,4-föld hækkun á t_{max} , og 10,9-föld hækkun á AUC gefa til kynna. Ekki er mælt með samtímis gjöf ketoconazol og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Voriconazol (CYP3A4 hemill)

Samtímis gjöf á 2 mg stökum skammti af sirolimus með fjölskammtameðferð af voriconazol til inntöku (400 mg á 12 klst. fresti í 1 dag, síðan 100 mg á 12 klst. fresti í 8 daga) í heilbrigðum einstaklingum eykur C_{max} og AUC að meðaltali 7-falt og 11-falt í þessari röð. Ekki er mælt með samtímis gjöf voriconazol og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 hemill)

Samtímis inntaka á 10 mg skammti af sirolimus mixtúru og 120 mg af diltiazem hafði veruleg áhrif á aðgengi sirolimus. C_{max} , t_{max} , og AUC sirolimus jukust 1,4-falt, 1,3-falt og 1,6-falt í þessari röð. Sirolimus hafði engin áhrif á lyfjahvörf diltiazems eða umbrotsefna þess, desacetyldiltiazem og desmetyldiltiazem. Ef diltiazem er gefið, ætti að fylgjast með styrk sirolimus í blóði og huga að aðlögun á skammtastærð sem gæti verið nauðsynleg.

Verapamil (CYP3A4 hemill)

Fjölskammta gjöf verapamil og sirolimus lausnar til inntöku, höfðu marktæk áhrif á hraða og magn frásogs beggja lyfjanna. C_{max} , t_{max} og AUC fyrir sirolimus í blóði jókst 2,3-falt, 1,1-falt og 2,2-falt í þessari röð. Bæði C_{max} og AUC fyrir S-(-) verapamil í plasma jukust 1,5-falt og t_{max} minnkaði um 24%. Fylgjast skal vel með sirolimus gildum og íhuga skal hæfilega skammtaminnkun fyrir bæði lyfin.

Erythromycin (CYP3A4 hemill)

Fjölskammta gjöf erythromycin og sirolimus lausnar til inntöku juku marktækt hraða og frásogsmagn beggja lyfjanna. C_{max} , t_{max} og AUC fyrir sirolimus í blóði jókst 4,4-falt, 1,4-falt og 4,2-falt í þessari röð. C_{max} , t_{max} og AUC fyrir erythromycin gildi í plasma jukust 1,6-falt, 1,3-falt og 1,7-falt í þessari röð. Fylgjast skal vel með sirolimus gildum og íhuga skal hæfilega skammtaminnkun fyrir bæði lyfin.

Ciklosporín (CYP3A4 ensímhvarfefni)

Ciklosporín A (CsA) eykur verulega frásog (hraða og magn) sirolimus. Þegar sirolimus (5 mg) var gefið samtímis og 2 klst. (5 mg) og 4 klst. (10 mg) eftir CsA gjöf (300 mg) jókst AUC um u.þ.b. 183%, 141% og 80% í þessari röð. Áhrif CsA sáust einnig í aukningu á C_{max} og t_{max} fyrir sirolimus. Ef sirolimus var gefið 2 klst. fyrir CsA gjöf hafði það ekki áhrif á C_{max} og AUC fyrir sirolimus. Einn stakur skammtur af sirolimus hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ciklosporíns (mixtúru) í heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar það var gefið samtímis eða 4 klst. fyrir eða eftir ciklosporín gjöf. Mælt er með því að gefa Rapamune 4 klst. eftir gjöf ciklosporíns (örfleytis).

Getnaðarvarnartöflur

Ekki komu í ljós neinar klínískt mikilvægar milliverkanir milli Rapamune mixtúru og 0,3 mg norgestrel/0,03 mg ethinyl estradiol. Þó svo að niðurstöður um milliverkanir við getnaðarvarnartöflur eftir einn stakan skammt gefi til kynna að ekki sé um lyfjahvarfamilliverkanir að ræða, þá geta niðurstöðurnar ekki útilokað möguleikann á breytingum á lyfjahvörfum sem gætu haft áhrif á á verkun getnaðarvarnartafna sem teknar eru inn samtímis langtímanotkun á Rapamune.

Aðrar mögulegar milliverkanir:

CYP3A4 hemlar geta dregið úr umbrotum sirolimus og aukið styrk sirolimus í blóði. Slíkir hemlar eru ákveðin sveppalyf (t.d. clotrimazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol), ákveðin sýklalyf (t.d. troleandomycin, telitromycin, claritromycin), ákveðnir próteasahemlar (t.d. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipin, bromocriptin, cimetidin og danazol).

CYP3A4 örvandi efni geta aukið umbrot sirolimus og lækkað blóðþéttni þess (t.d. jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), flogaveikilyf: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin).

Þó svo að sirolimus hemli *in vitro* lifrar microsomal cytochrom P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, og CYP3A4/5 úr mönnum, þá er ekki gert ráð fyrir að virka efnið blokki virkni þessara samsætusíma *in vivo*, þar sem styrkur sirolimus sem nauðsynlegur er til að hamlar, er miklu hærri en það sem sést hjá sjúklingum sem fá meðferðarskammta. P-glykóprótein hemlar geta minnkað útstreymi sirolimus frá frumum í görn og aukið styrk sirolimus.

Greipaldinsafi hefur áhrif á umbrot sem stjórnast af CYP3A4 og ætti því að forðast hann.

Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir geta átt sér stað við lyf sem örva þarmahreyfingar eins og við císapríð og metóklópramíð.

Engar mikilvægar klínískar milliverkanir komu í ljós milli sirolimus og eftirfarandi efna: Acyclovir, atorvastatins, digoxins, glibenclamids, methylprednisolons, nifedipins, prednisolons og trimethoprim/sulfamethoxazols.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Nota skal örugga getnaðarvörn á meðan Rapamune meðferð stendur og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sirolimus á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Rapamune ætti ekki að nota á meðgöngu nema að brýna nauðsyn beri til. Nota verður örugga getnaðarvörn meðan á Rapamune meðferð stendur og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur.

Brjóstagjöf

Eftir gjöf á geislamerktu sirolimus, kemur fram geislavirkni í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er vitað hvort sirolimus skilst út í brjóstamjólk. Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá ungbörnum á brjósti ætti að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með Rapamune stendur.

Frjósemi

Greint hefur verið frá ófullkominni sæðismyndun hjá sumum sjúklingum við notkun Rapamune, sem í flestum tilfellum gekk til baka eftir að notkun var hætt (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rapamune hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram við fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun við nýrnaígræðslu

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um (kemur fyrir hjá >10% sjúklinga) eru blóðflagnafæð, blóðleysi, sóttihiti, háþrýstingur, kalíumbrestur, blóðfosfatskortur, þvagfærasýking, kólesterólhækkun, blóðsykurshækkun, blóðfitudreyri, kviðverkur, samsöfnun vessa (lymphocoele), bjúgur í útlimum, liðverkir, bólur, niðurgangur, verkur, hægðatregða, ógleði, höfuðverkur, hækkun á kreatíníni í blóði, og hækkuð gildi á laktat dehydrógenasa (LDH) í blóði.

Tíðni allra aukaverkana getur aukist með auknum lágstyrk sirolimus.

Eftirtalin upptalning á aukaverkunum byggist á niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Innan líffæraakerfa er aukaverkunum raðað eftir tíðni (fjölda sjúklinga sem búast má við að finni fyrir aukaverkuninni) í eftirfarandi flokka: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flestir sjúklingar voru á ónæmisbælandi meðferð sem fól í sér Rapamune meðferð ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Líffærakerfi	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga Sveppasýking Veirusýking Bakteríusýking Áblásturssótt Þvagfærasýking	Sýklasótt Nýrna- og skjóðubólga Sýking af völdum cýtómegalóveiru (CMV) Ristill af völdum varicella-zosterveiru	<i>Clostridium difficile</i> ristilbólga Sýking af völdum mýcóbaktería (þ.m.t. berklar), Sýking af völdum Epstein-Barr veira		
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli*	Eitilæxli*, illkynja sortuæxli*, eitlaæxli eftir ígræðslu		Taugainnkirtlaæxli í húð*
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi Hvítfrumnafæð	Blóðlýsu-þvageitrunar heilkenni Hlutleysis kyrningafæð	Blóðfrumnafæð Blóðflagnafæðar purpuri með segamyndun		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (þ.m.t. ofsabjúgur, bráðaofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmislík viðbrögð)			
Efnaskipti og næring	Kalíumbrestur Blóðfosfatskortur Fitudreyri (þ.m.t. kólesteról-hækkun) Blóðsykurs-hækkun Hækkun á þriglýseríði í blóði Sykursýki				

Líffærakerfi	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Taugakerfi	Höfuðverkur				Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)
Hjarta	Hraðtaktur	Vökvi í gollurshúsi			
Æðar	Samsöfnun vessa Háþrýstingur	Bláæðasegarek (þ.m.t. djúpbláæða segarek)	Eitilbjúgur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Lungnabláæða segarek Lungnabólga* Fleiðruvökvi Blóðnasir	Blæðing í lungum	Uppsöfnun próteins í lungablöðrum (Alveolar proteinosis)	
Meltingarfæri	Kviðverkur Niðurgangur Harðlífi Ógleði	Brisbólga Munnbólga Skinuholsvökvi			
Lifur og gall	Óeðlileg lifrarpróf (þar með talin hækkun á alanín amínótransferasa og aspartat amínótransferasa)		Lifrabílungun*		
Húð og undirhúð	Útbrot Bólur		Skinflagningsbólga	Ofnæmisæða bólga	
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	Beindrep			
Nýru og þvaggfæri	Próteinmiga		Nýrungaheilkenni (sjá kafla 4.4) Staðbundið nýrnahnoðrahersli í geira*		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðatruflanir (þ.m.t. tíðateppa og asatíðir)	Blóðrur á eggjastokkum			

Líffærakerfi	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur Bjúgur í útlimum Sótthiti Verkur Lélegur gróandi*				
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun á laktat dehydrógenasa í blóði Hækkun á kreatíníni í blóði				

*Sjá eftirfarandi kafla.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmisbæling eykur næmi fyrir myndun eitilæxlis og annarra illkynja meina, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um tilfelli BK veirutengds nýrakvilla og JC veirutengdrar ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) hjá sjúklingum á meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þar með talið Rapamune.

Lifrareitrun hefur komið upp, áhættan eykst með auknum lágstyrk sirolimus. Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um banvænt lifrardrep, samfara hækkuðum lágstyrk sirolimus.

Hjá sjúklingum sem fengið hafa ónæmisbælandi meðferð, þ.á m. Rapamune, hafa komið upp tilfelli af millivefslungnasjúkdómum (interstitial lung disease) (þ.á m. lungnabólga (pneumonitis) og sjaldgæf tilvik af berkjulungnabólgu með stíflu (bronchiolitis obliterans organising pneumonia (BOOP)) og bandvefsaukning í lungum (pulmonary fibrosis)), án þekktis sýkingaruppruna, sem sum hafa reynst banvæn. Í sumum tilvikum hefur lungnabólgan lagast þegar notkun Rapamune var hætt eða skammtar minnkaðir. Hugsanlegt er að hættan aukist eftir því sem lágstyrkur sirolimus er hærri.

Tilkynnt hefur verið um lélegan gróanda sára í kjölfar líffæraígræðslu, þar á meðal bandvefsrof (fascial dehiscence), kviðslit (incisional hernia) og rof æða og líffærakerfa (anastomotic disruption) (t.d. sára, æðakerfa, loftvegs, þvagpípa, gallganga).

Greint hefur verið frá ófullkominni sæðismyndun hjá sumum sjúklingum við notkun Rapamune, sem í flestum tilfellum gekk til baka eftir að notkun var hætt (sjá kafla 5.3).

Hjá sjúklingum þar sem bið er á virkni ígrædds líffæris, getur sirolimus tafið að nýrnastarfsemi verði aftur eðlileg.

Samtímis notkun sirolimus og calcineurin hemils getur aukið áhættu á því að calcineurin hemill valdi þvageitrunarblóðlýsu (haemolytic uraemic syndrome)/ blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura), /blóðstorku-smáæðakvilla (thrombotic microangiopathy) HUS/TTP/TMA.

Greint hefur verið frá staðbundnu nýrnahnoðrahersli í geira.

Einnig hefur verið tilkynnt um vökvasöfnun, þar með talinn bjúg í útlimum, vessabjúg, fleiðrúvökva og vökva í gollurshúsi (þar með talið vökva sem hefur marktæk áhrif á blóðflæði hjá börnum og fullorðnum), hjá sjúklingum sem fengu Rapamune.

Í rannsókn varðandi mat á öryggi og verkun á breytingu meðferðar úr calcineurin hemli yfir í sirolimus (markgildi er 12-20 ng/ml) sem viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum; var innritun stöðvuð við sjúklingafjölda (n=90) með grunnlínu gauksúunarhraða lægri en 40 ml/mín (sjá kafla 5.1). Alvarlegar aukaverkanir þar með taldar lungnabólga, bráð höfnun, tap ígrædds líffæris og dauði komu fyrr fram í þeim hluta sjúklinganna sem voru meðhöndlaðir með sirolimus (n=60, miðgildi tímalengdar eftir ígræðslu var 36 mánuðir).

Tilkynnt hefur verið um blöðrur á eggjastokkum og tíðatruflanir (þ.m.t. tíðateppu og asatíðir). Vísa á sjúklingum með einkenni blaðra á eggjastokkum til sérfræðings til frekara mats. Tíðni blaðra á eggjastokkum getur verið meiri hjá konum fyrir tíðahvörf en eftir tíðahvörf. Í sumum tilvikum hafa blöðrur á eggjastokkum og tíðakvillar gengið til baka þegar meðferð með Rapamune hefur verið hætt.

Börn

Klínískar samanburðarrannsóknir með sambærilegum skömmtum og ráðlagðir eru við Rapamune notkun hjá fullorðnum hafa ekki verið framkvæmdar hjá börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Öryggi var metið í klínískri samanburðarrannsókn þar sem nýrnaþegar yngri en 18 ára sem taldir voru í mikilli ónæmisfræðilegri áhættu tóku þátt. Var áhættan skilgreind sem saga um eina eða fleiri bráðar hafnanir á ósamgena ígræðslu og/eða ef til staðar var langvarandi ósamgena ígræðslu nýrakvilli sem sást við töku vefjasýnis úr nýrum (sjá kafla 5.1). Notkun Rapamune ásamt calcineurin hemlum og barksterum tengdist aukinni hættu á versnun á nýrnastarfsemi, breyttum gildum lípíða í sermi (þar með talið en ekki takmarkað við aukningu á tríglyceríðum og kólesteróli í sermi) og þvagfærasýkingum. Meðferðaráætlunin sem rannsökuð var (samfelld notkun Rapamune ásamt calcineurin hemli) er hvorki ráðlögð fyrir fullorðna sjúklinga né börn (sjá kafla 4.1).

Í annarri rannsókn þar sem nýrnaþegar 20 ára og yngri tóku þátt, var ætlunin að meta öryggi hægfara minnkunar á barksteranotkun (byrja 6 mánuðum eftir ígræðslu) frá ónæmisbælandi meðferðaráætlun sem hafin var við ígræðslu. Meðferðin fól í sér ónæmisbælingu á hæstu skömmtum með bæði Rapamune og calcineurin hemli ásamt basiliximab örvun. Af þeim 274 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni var tilkynnt um 19 sjúklinga (6,9%) sem höfðu fengið eitilfrumufjölgun eftir ígræðslu (post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)). Meðal 89 sjúklinga sem vitað var til að voru Epstein-Barr veiru (EBV) seróneikvæðir fyrir ígræðslu var tilkynnt um 13 (15,6%) sem höfðu fengið PTLD. Allir sjúklingarnir sem fengu PTLD voru yngri en 18 ára.

Ekki er næg reynsla af Rapamune til þess að hægt sé að mæla með notkun þess hjá börnum og unglingum (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með S-LAM

Öryggi var metið í samanburðarrannsókn á 89 sjúklingum með LAM, 81 þeirra var með S-LAM og 42 þeirra fengu meðferð með Rapamune (sjá kafla 5.1). Aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum með S-LAM voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir lyfið til fyrirbyggjandi meðferðar gegn líffærahöfnun við nýrnaígræðslu auk minnkaðrar líkamsþyngdar, sem var tilkynnt um í rannsókninni með hærri tíðni með Rapamune samanborið við það sem sást með lyfleysu (algengar, 9,5% á móti algengar, 2,6%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Reynsla af ofskömmtun á lyfinu er í lágmarki í dag. Einn sjúklingur fékk gáttatitring eftir að hafa tekið inn 150 mg af Rapamune. Almennir aukaverkanir vegna ofskömmtunar sambærilegar við þær sem taldar eru upp í kafla 4.8. Við ofskömmtun á í öllum tilfellum að hefja almenna stuðningsmeðferð. Vegna lítillar leysni lyfsins í vatni og mikillar bindingar við rauð blóðkorn og plasma prótein, er ekki gert ráð fyrir að Rapamune hreinsist að neinu marki út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, sérhæfð lyf til ónæmisbælingar.
ATC flokkur: L04AA10

Sirolimus hamlar virkjun á T frumum sem flest áreiti valda, með því að blokka kalsíumháðan og óháðan innanfrumu flutning á boðum. Rannsóknir sýna að verkunarmáti þess er annar en hjá ciklosporín, tacrolimus og öðrum ónæmisbælandi efnum. Vísbendingar úr tilraunum gefa til kynna að sirolimus bindist sérhæft við frymis FKPB-12 prótein og að FKPB 12-sirolimus heildin hamli virkjun á Target Of Rapamycin (mTOR), úr mönnum, sem er mikilvægur kínasi fyrir frumuskiptingu. Blokkun á mTOR hefur í för með sér blokkun á fjölmörgum sérhæfðum boðleiðum. Þetta hefur í för með sér að virkjun eitilfrumna blokkast, sem veldur ónæmisbælingu.

Hjá dýrum, hefur sirolimus bein ónæmisbælandi áhrif á virkjun T og B frumna, svo sem höfnun á ósamgena ágræðslu.

LAM felur í sér íferð frumna sem líkjast sléttvöðvafrumum í lungnavef sem bera með sér stökkbreytingar sem stöðva virkni TSC-gensins (tuberous sclerosis complex, TSC) (LAM frumur). Tap á virkni TSC-gens virkjar mTOR boðleiðina sem veldur frumnafjölgun og losun vessaæðamyndandi vaxtarþátta. Sirolimus hefur hamlandi áhrif á virkjuðu mTOR boðleiðina og með því fjölgun LAM frumna.

Klínískar rannsóknir

Fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun

Sjúklingar með litla til meðal ónæmisáhættu voru rannsakaðir í III.stigs ciklosporín brotnáms – Rapamune viðhalds rannsókninni sem í voru sjúklingar sem fengu ósamgena nýrnaígræðslu úr látnum eða lifandi gjafa. Einnig voru endurígræðslu líffæraþegar, þar sem fyrri vefur var í a.m.k. 6 mánuði eftir ígræðslu taldir með. Ciklosporín var ekki tekið frá þeim sem fengu Banff Grade 3 bráðahafnanir, sem voru háðir blóðskilun, höfðu kreatínín í sermi meira en 400 míkromól/l eða höfðu ófullkomna nýrnastarfsemi til þess að styðja ciklosporín brotnám. Ekki voru rannsakaðir nægilega margir sjúklingar í mikilli hættu á að tapa ígræddu líffæri í ciklosporín brotnáms- Rapamune viðhalds rannsókninni og ekki er mælt með að þeir fari í þessa meðferð.

Eftir 12, 24 og 36 mánuði var líftími sjúklings og ígrædds líffæris svipaður hjá báðum hópum. Eftir 48 mánuði var tölfræðilega marktækur munur á líftíma ígrædds líffæris í hag meðferðarhóps sem fékk Rapamune og hætt var töku ciklosporíns, samanborið við meðferðarhóp sem fékk Rapamune ásamt ciklosporín (hvort sem þeir sem duttu út á eftirfylgnitímabilinu voru teknir með eða útilokaðir). Samkvæmt fyrstu lífsýnatöku var marktækt hærra hlutfall höfnunar hjá meðferðarhópi sem hætti töku ciklosporíns (9,8%) samanborið við hópinn sem hélt áfram töku ciklosporíns (4,2%) á tímabilinu frá því að slembiröðun var framkvæmd og að 12 mánuðum. Eftir þann tíma, var munurinn á hópunum ómarktækur.

Meðal gaukulsíunarhraði (GFR) eftir 12, 24, 36, 48 og 60 mánuði var marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu Rapamune eftir að ciklosporín gjöf var hætt en hjá þeim meðferðarhópi sem fékk Rapamune ásamt ciklosporín. Eftir að gerð var greining á gögnum, að 36 mánuðum eða lengri tíma liðnum, sem sýndi að munurinn á líftíma ígrædds líffæris og nýrnastarfsemi hjá hópnum jókst, auk þess sem blóðþrýstingur var marktækt lægri hjá þeim sem hætt höfðu töku ciklosporíns, var ákveðið að stöðva þátttöku einstaklinga sem fengu Rapamune ásamt ciklosporín. Eftir 60 mánuði voru tilfelli illkynja meina sem ekki voru í húð, marktækt fleiri í þeim hópi sem hélt áfram á ciklosporíni eða 8,4% samanborið við þá sem hættu á ciklosporíni eða 3,8%. Marktæk seinkun mældist á miðgildi tímans fram að fyrsta tilfelli á krabbameini í húð.

Öryggi og verkun breytingar úr calcineruin hemlum yfir í Rapamune hjá nýrnaþegum (6-120 mánuðum eftir ígræðsluna) var metin í slembiráðaðri, fjölsetra samanburðarrannsókn, skipt upp eftir reiknuðum gaukulsíunarhraða við grunnlínu (20-40 ml/mín. eða meiri en 40 ml/mín.). Ónæmisbælandi lyf, sem notuð voru samtímis voru mycofenólat mófetil, azathioprin og barksterar. Hætt var að taka sjúklinga inn í rannsóknina með reiknaðan gaukulsíunarhraða við grunnlínu minni en 40 ml/mín., vegna misvægis er varðaði öryggi (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum með reiknaðan gaukulsíunarhraða meiri en 40 ml/mín., batnaði nýrnastarfsemi almennt ekki. Fjöldi bráðra hafnana, taps á ígræddu líffæri og dauði var svipaður eftir 1 og 2 ár. Meðhöndlun bráðra aukaverkana var tíðari á fyrstu 6 mánuðum eftir skipti yfir í Rapamune. Í hópnum með gaukulsíunarhraða við grunnlínu meiri en 40 ml/mín., var meðal og miðgildi próteina í þvagi og kreatínín hlutfall, marktækt hærri í hópnum sem skipti yfir í Rapamune, samanborið við þá sem héldu áfram á calcineurín hemlum eftir 24 mánuði (sjá kafla 4.4). Einnig var tilkynnt um ný tilfelli nýrungaheilkennis (sjá kafla 4.8).

Eftir 2 ár voru marktækt færri í hópnum sem skipti yfir í Rapamune, með illkynja mein í húð, sem ekki var sortuæxli (1,8%), en í hópnum sem hélt áfram á calcineurín hemlum (6,9%). Í undirhópi rannsóknarinnar hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða við grunnlínu meiri en 40 ml/mín. og eðlilegan próteinútskilnað í þvagi, var reiknaður gaukulsíunarhraði hærri eftir 1 og 2 ár hjá sjúklingum sem skiptu yfir í Rapamune en hjá samsvarandi undirhópi sjúklinga sem hélt áfram á calcineurín hemlum. Hlutfall bráðrar höfnunar, taps á ígræddu líffæri og dauða var áþekkt en útskilnaður próteina í þvagi var meiri hjá þeim þátttakendum í undirannsókninni sem fengu Rapamune meðferð en hjá hinum.

Í opinni fjölsetra samanburðarrannsókn með slembiröðun þar sem nýrnaþegar voru annaðhvort færðir af tacrolimus yfir á sirolimus 3 til 5 mánuðum eftir ígræðslu eða voru áfram á tacrolimus, var enginn marktækur munur á nýrnastarfsemi eftir 2 ár. Fleiri aukaverkanir (99,2% á móti 91,1%, $p=0,002^*$) og meðferðarrof vegna aukaverkana voru í hópnum sem skipti yfir í sirolimus miðað við þá sem fengu tacrolimus (26,7% á móti 4,1%, $p<0,001^*$). Tíðni bráðra hafnana, staðfestar með vefsjóni, var hærri ($p=0,020^*$) hjá sjúklingum sem fengu sirolimus (11, 8,4%) en þeim sem fengu tacrolimus (2, 1,6%) á tveimur árum; flestar hafnanir voru vægar að alvarleika (8 af 9 [89%] T-frumu bráð höfnun staðfest með vefjasýni, 2 af 4 [50%] mótefnaháð bráða höfnun staðfest með vefjasýni) í hópnum sem fékk sirolimus. Sjúklingar sem höfðu bæði mótefnaháða og T-frumuháða höfnun í sama vefjasýni voru taldir einu sinni fyrir hvorn flokkinn. Fleiri sjúklingar sem skiptu yfir í sirolimus fengu nýtt tilfelli af sykursýki, sem skilgreint er sem einhver sykursýkisméðferð í minnst 30 samfellda daga eða að minnsta kosti 25 daga samfleytt (án rofs) eftir slembiröðun, fastandi glúkósi ≥ 126 mg/dl eða glúkósi, ekki fastandi, ≥ 200 mg/dl eftir slembiröðun (18,3% á móti 5,6%, $p=0,025^*$). Tíðni flöguþekjukrabbameins í húð var lægri í hópnum sem fékk sirolimus (0% á móti 4,9%). *Athugasemd: p-gildi eru ekki stýrð fyrir fjölprófunum.

Í tveimur fjölsetra klínískum rannsóknum voru nýir nýrnaþegar meðhöndlaðir með sirolimus mycofenólat mófetil, barksterum og IL-2 viðtakablokkum, með marktækt hærri bráðahöfnun og hærri dánartíðni en sjúklingar sem fengu calcineurín hemla, mycofenólat mófetil, barkstera og IL-2 viðtakablokka (sjá kafla 4.4). Nýrnastarfsemi var ekki betri í meðferðarhópnum sem fékk í upphafi sirolimus í fyrsta sinn, án calcineurín hemla. Stytt skammtaáætlun fyrir daclizumab var notuð í einni rannsókninni.

Í slembuðu samanburðarmati á ramípríl miðað við lyfleysu til að koma í veg fyrir próteinmigu hjá nýrnaþegum sem skiptu úr calcineurin hemlum í sirolimus sást munur á fjölda sjúklinga með bráða höfnun staðfesta með vefjasýni eftir 52 vikur [13 (9,5%) miðað við 5 (3,2%), í sömu röð; $p = 0,073$]. Tíðni bráðrar höfnunar var hærri hjá sjúklingum sem fengu 10 mg upphafsskammt af ramípríli (15%) miðað við sjúklinga sem fengu 5 mg upphafsskammt (5%). Flestar hafnanir komu fram innan sex mánaða frá því að skipt var og voru vægar að alvarleika; ekki var tilkynnt um tap á ígræddu líffæri meðan á rannsókninni stóð (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með stakt vessaeða- og sléttvöðvaexlager (sporadic lymphangiomyomatosis, S-LAM)

Öryggi og verkun Rapamune til meðferðar við S-LAM var metið í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn. Í rannsókninni var Rapamune (skammtur aðlagður að 5-15 ng/ml) borið saman við lyfleysu á 12 mánaða meðferðartímabili, og síðan 12 mánaða eftirfylgnitímabili hjá sjúklingum með TSC-LAM eða S-LAM. Áttatíu og níu (89) sjúklingar voru skráðir til þátttöku á 13 rannsóknarsetrum í Bandaríkjunum, Kanada og Japan; 81 sjúklingur var með S-LAM; af þeim var 39 sjúklingum slembiraðað til að fá lyfleysu og 42 sjúklingum til að fá Rapamune. Lykilviðmið fyrir þátttöku var þvingað útöndunarrúmmál mælt í 1 sekúndu (FEV1) $\leq 70\%$ af því sem var spáð í upphafsheimsókninni, eftir notkun berkjувíkkandi lyfs. Hjá sjúklingum með S-LAM, voru sjúklingar sem skráðir voru til þátttöku með miðlungi langt genginn lungnasjúkdóm, með grunnildi FEV1 $49,2 \pm 13,6\%$ (meðaltal \pm SD) af spáðu gildi. Aðalendapunktur var munurinn milli hópanna hvað varðar hraða breytinga á FEV1 (hallatala). Á meðferðartímanum hjá sjúklingum með S-LAM var meðalhali \pm SE FEV1 -12 ± 2 ml á mánuði í lyfleysuhópnum og $0,3 \pm 2$ ml á mánuði í Rapamune hópnum ($p < 0,0001$). Hreinn munur á meðalbreytingu á FEV1 milli hópa á meðferðartímanum var 152 ml eða u.þ.b. 11% af meðal FEV1 við skráningu.

Samanborið við lyfleysuhópin var sirolimus hópurnar með bata frá grunnildi að 12 mánuðum mælt sem hröð fráblástursgeta (forced vital capacity) (-12 ± 3 á móti 7 ± 3 ml á mánuði, í þessari röð, $p < 0,0001$), sermivaxtarþáttur D æðapels (serum vascular endothelial growth factor D, VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ á móti $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml á mánuði, í þessari röð, $p < 0,001$) og lífsgæði (Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL] einkunn: $-0,3 \pm 0,2$ á móti $0,4 \pm 0,2$ á mánuði, í þessari röð, $p = 0,022$) og virk afkastageta (functional performance) ($-0,009 \pm 0,005$ á móti $0,004 \pm 0,004$ á mánuði, í þessari röð, $p = 0,044$). Enginn marktækur munur var milli hópa á þessu tímabili á breytingu á rúmmáli loftmagns eftir að útöndun lýkur (functional residual capacity (FRC)) eftir 6-mínútna göngufjarlægð, getu lungna til að dreifa kolmónoxíði eða einkunn fyrir almenna vellíðan hjá sjúklingum með S-LAM.

Börn

Rapamune var metið í 36 mánaða klínískri samanburðarrannsókn þar sem nýrnaþegar yngri en 18 ára sem taldir voru í mikilli ónæmisfræðilegri áhættu tóku þátt. Var áhættan skilgreind sem saga um eina eða fleiri bráðar hafnanir á ósamgena ígræðslu og/eða ef til staðar var langvarandi ósamgena ígræðslu nýrakvilli sem sást við töku vefjasýnis úr nýrum. Þátttakendur fengu annarsvegar Rapamune (sirolimus markstyrkur 5 til 15 ng/ml) ásamt calcineurin hemli og barksterum og hins vegar ónæmisbælingu fyrir tilstilli calcineurin hemils án Rapamune. Ekki tókst að sýna fram á yfirburði hjá Rapamune hópnum miðað við samanburðarhóp hvað varðar fyrstu einkenni bráða höfnunar staðfest með vefjasýni, tap á ígræddu líffæri eða dauða. Eitt dauðsfall átti sér stað í hvorum hóp. Notkun Rapamune ásamt calcineurin hemlum og barksterum var tengd aukinni hættu á versnun nýrnastarfsemi, breyttum gildum lípíða í sermi (þar með talið en ekki takmarkað við aukningu tríglýceríða og heildarkólesteróls í sermi) og þvagfærasýkingum (sjá kafla 4.8).

Ósættanlega há tíðni PTLD kom fram hjá börnum í klínískri ígræðslurannsókn þegar hæsti skammtur af Rapamune var gefinn börnum og unglingum ásamt hæsta skammti af calcineurin hemlum með basiliximab og barksterum (sjá kafla 4.8).

Í afturvirkri skoðun á blóðtappa í bláæðum lifrar (veno-occlusive disease) hjá sjúklingum sem fengu beinmergseyðandi stofnfrumuígræðslu og notuðu cýklófosfamíð og geislameðferð fyrir allan líkamann, var aukning á tíðni blóðtappa í bláæðum lifrar hjá sjúklingum sem fengu Rapamune, sérstaklega við samtímis notkun metótrexats.

5.2 Lyfjahvörf

Mixtúra, lausn

Sirolimus frásogast fljótt eftir inntöku Rapamune mixtúrunnar, hámarksstyrkur hjá heilbrigðum einstaklingum næst 1 klst. eftir inntöku einstaks skammts og eftir 2 klst. hjá nýrnaþegum (renal allografts) í stöðugu ástandi sem fá endurtekna skammta. Aðgengi sirolimus við samtímis gjöf ciklosporíns (Sandimmun) er u.þ.b. 14%. Við endurtekna gjöf eykst meðalstyrkur sirolimus í blóði u.þ.b. þrefalt. Helmingunartími hjá nýrnaþegum sem hafa náð jafnvægi eftir margfalda skammta var 62 ± 16 klst. Virkur helmingunartími er þrátt fyrir það styttri og meðal stöðug blóðþéttni náðist eftir 5 til 7 daga. Hlutfall blóð- og plasmáþéttni (B/P) = 36 gefur til kynna að sirolimus sé að miklu leyti bundið í blóðfrumum.

Sirolimus er ensímhvarfefni fyrir bæði cytochrom P450 IIIA4 (CYP3A4) og P-glykóprótein. Sirolimus umbrotnar verulega við O-demetyleringu og/eða hydroxyleringu. Sjö helstu umbrotsefnin, þar með talin hydroxyl, demetyl, og hydroxydemetyl, eru greinanleg í blóði. Sirolimus er aðalþátturinn í blóði manna og stuðlar að meira en 90% af ónæmisbælingunni. Eftir einstakan skammt af [¹⁴C] merktu sirolimus hjá heilbrigðum einstaklingum, skildist megnið (91,1%) af geislavirkninni út með saur og aðeins lítil hluti (2,2%) skildist út í þvagi.

Í klínískum rannsóknum á Rapamune voru ekki nægilega margir sjúklingar eldri en 65 ára til að ákvarða hvort þeir svara á annan hátt en yngri sjúklingar. Upplýsingar um lágstyrk sirolimus hjá 35 nýrnaþegum eldri en 65 ára voru svipaðar og hjá fullorðnum (n=822) frá 18 til 65 ára.

Hjá börnum á aldrinum 5 til 11 ára og 12 til 18 ára sem þurfa blóðskilun (lækkun gaukulsíunarhraða 30% til 50 %) var CL/F (leiðrétt fyrir líkamsþyngd) (the mean weight-normalized CL/F) hærrí hjá yngri sjúklingum (580 ml/klst./kg) en hjá eldri sjúklingum (450 ml/klst./kg) samanborðið við fullorðna (287 ml/klst./kg). Mikil dreifing var milli einstaklinga í hverjum aldurshópi.

Þéttni sirolimus var mæld í samanburðarrannsóknum hjá börnum sem fengið höfðu nýrnaígræðslu og voru einnig á ciklosporín og barksterameðferðum. Lágstyrkstakmarkið var 10-20 ng/ml. Við jafnvægi fengu 8 börn á aldrinum 6-11 ára meðalskammta \pm staðalfrávik, $1,75 \pm 0,71$ mg/dag ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg; $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) meðan 14 unglingar á aldrinum 12-18 ára fengu meðalskammta \pm staðalfrávik, $2,79 \pm 1,25$ mg/dag ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg; $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Yngri börnin höfðu hærrí CL/F (leiðrétt fyrir líkamsþyngd) (214 ml/klst./kg) miðað við unglíngana (136 ml/klst./kg). Þessi gögn gefa til kynna að yngri börn gætu þurft hærrí skammta, aðlagða líkamsþyngd miðað við unglíngana og fullorðna til þess að ná fram svipuðum markstyrk. Hins vegar þarf fleiri gögn til þess að hægt sé að staðfesta slíkar skammtaráðleggingar fyrir börn.

Hjá sjúklingum með litla og meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkun A eða B), jukust meðalgildi AUC fyrir sirolimus um 61% og $t_{1/2}$ um 43% og CL/F minnkaði um 33% samanborðið við venjulega heilbrigða einstaklinga. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkun C), jukust meðalgildi AUC um 210% og $t_{1/2}$ fyrir sirolimus um 170% og CL/F minnkaði um 67% samanborðið við venjulega heilbrigða einstaklinga. Þeim mun lengri sem helmingunartíminn er hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þeim mun síðar næst jafnvægi.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Lyfjahvörf sirolimus eru svipuð hjá mismunandi hópum með nýrnastarfsemi frá því að vera eðlileg og upp í það að vera engin (blóðskilunarsjúklingar).

Vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (lymphangiomiomatosis, LAM)

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með LAM var miðgildi lágbéttni sirolimus í heilblóði 6,8 ng/ml (millifjórðungsbil 4,6 til 9,0 ng/ml; n=37) eftir að hafa fengið sirolimus töflur í 3 vikur í skömmtum

með 2 mg/dag. Með eftirliti með þéttni (ákjósanlegur þéttni 5 til 15 ng/ml) var miðgildi þéttni sirolimus í lok 12 mánaða meðferðartíma 6,8 ng/ml (millifjórðungsbil 5,9 til 8,9 ng/ml; n=37).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum, en sáust hjá dýrum við skammta sem eru svipaðir meðferðarskömmtum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun voru sem hér segir: frymisbólur á briseyjafrumum, hrömun í eistapíplum, sáramyndanir í maga og þörmum, beinbrot og beinbris (bone calluses), blóðfrumumyndun í lifur og lungna fosfolipidósa.

Sirolimus olli ekki stökkbreytingum í *in vitro* víxluðum stökkbreytimælingum í bakteríum, í Kínahamsturs eggfrumu litningafrávikamælingu, í músa eitlafrumu stökkbreytimælingu eða í *in vivo* músa micronucleus mælingu.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum sem framkvæmdar voru á músum og rottum sýndu fram á aukningu á eitlaæxlum (karl- og kvenkyns mýs), lifrarfrumu kirtlaæxli og þekjuvefskrabbamein (karlkyns mýs) og kyrningahvítblæði (kvenkyns mýs). Þekkt er að búast má við meinsemdum (eitlaæxli) af völdum ónæmisbælandi efna og í einstaka tilfellum hefur verið tilkynnt um þær hjá sjúklingum. Í músum varð vart við aukningu á langvarandi sárum á húð. Breytingarnar gætu tengst langvarandi ónæmisbælingu. Millifrumueista kirtlaæxli í rottum benda til tegundaráháðs svars við gulbúshormóni og er talið hafa takmarkaða klíníska þýðingu.

Í frjósemisrannsóknum varð vart við minni frjósemi hjá karlkyns rottum. Tilkynnt var um að hluta afturkræfa minnkun á sæðismyndun í 13 vikna rottutilraun. Í ljós kom minnkun á þunga eistna og/eða sáramyndun í vefjum (t.d. rýrnun á tubular og tubular giant cells) í rottu og aparannsókn. Í rottum olli sirolimus fóstureitrun sem kom fram sem aukin dánartíðni og minnkun á fósturþunga (samfara seinkun á beinmyndun í beinagrind) (sjá kafla 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Polysorbate 80 (E433)

Phosal 50 PG (fosfatidýlkólin, própýlen glykól, mónó- og díglyseríðar, etanól, soja fitusýrur og askorbýl palmitat).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má þynna Rapamune í greipaldinsafa eða öðrum vökvum að undanskildu vatni og appelsínusafa (sjá kafla 6.6).

Rapamune mixtúra inniheldur pólýsorbit-80, sem vitað er að eykur hraða á útdrætti tví-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) úr pólývínýlkloríði (PVC). Það er mikilvægt að fylgja leiðbeiningum og drekka Rapamune mixtúru strax þegar plastlát er notað við að þynna lyfið og/eða þegar lyfið er gefið (sjá kafla 6.6).

6.3 Geymsluþol

3 ár.

30 daga eftir að flaskan hefur verið opnuð.

24 klst. í skammtasprautunni (við stofuhita, en ekki yfir 25°C).

Eftir að lausnin hefur verið þynnt, (sjá kafla 6.6) á að nota lyfið strax.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið í upprunalegri flösku til varnar gegn ljósi.

Ef nauðsyn krefur, getur sjúklingurinn geymt flöskurnar við stofuhita að 25°C í stuttan tíma (24 klst.).

Varðandi upplýsingar um geymsluaðstæður lyfs eftir þynningu, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver pakki inniheldur: eina flösku (gulbrúnt gler) sem inniheldur 60 ml af Rapamune lausn, eitt millistykki fyrir sprautu, 30 skammtasprautur (gulbrúnt polyprópýlen) og einn kassa fyrir sprautu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun:

Nota á skömmtunarsprautuna til að draga upp fyrirskrifað magn af Rapamune úr flöskunni. Sprautið réttu magni af Rapamune úr sprautunni í annað hvort gler eða plast ílát með að minnsta kosti 60 ml af vatni eða appelsínusafa. Ekki má nota neina aðra vökva, þar með talið greipaldinsafa, til þynningar. Hrærið vandlega og drekkið strax. Fyllið ílátið aftur með að minnsta kosti 120 ml af vatni eða appelsínusafa, hrærið vandlega og drekkið strax.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/171/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. mars 2001.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. mars 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur
Rapamune 1 mg húðaðar töflur
Rapamune 2 mg húðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur
Hver húðuð tafla inniheldur 0,5 mg af sirolimus.

Rapamune 1 mg húðaðar töflur
Hver húðuð tafla inniheldur 1 mg af sirolimus.

Rapamune 2 mg húðaðar töflur
Hver húðuð tafla inniheldur 2 mg af sirolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 86,4 mg af laktósa einhýdrati og 215,7 mg af súkrósa.

Rapamune 1 mg húðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 86,4 mg af laktósa einhýdrati og 215,8 mg af súkrósa.

Rapamune 2 mg húðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 86,4 mg af laktósa einhýdrati og 214,4 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Húðuð tafla (tafla).

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur
Gulbrún, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 0,5 mg“ á annarri hliðinni.

Rapamune 1 mg húðaðar töflur
Hvít, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 1 mg“ á annarri hliðinni.

Rapamune 2 mg húðaðar töflur
Gul til ljósbrún, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 2 mg“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rapamune er notað hjá fullorðnum sjúklingum til að fyrirbyggja líffærahöfnun við litla til meðal mikla ónæmisáhættu við nýrnaigræðslu. Mælt er með að í upphafi meðferðar sé Rapamune notað með ciklosporín mixtúru og barksterum í 2 til 3 mánuði. Aðeins má halda áfram að nota Rapamune sem viðhaldsmeðferð ásamt sterum ef unnt er að minnka ciklosporín mixtúru notkun smám saman (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Rapamuna er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlagar (sporadic lymphangiomyomatosis) með miðlungi alvarlegan lungnasjúkdóm eða versnandi lungnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð ætti að hefja og vera undir handleiðslu læknis með sérþekkingu á líffæraígræðslu.

Skammtar

Fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun

Upphafsméðferð (2 til 3 mánuðir eftir ígræðslu)

Venja er að gefa 6 mg stakan upphafsskammt af Rapamune sem tekinn er inn eins fljótt og hægt er eftir ígræðslu og síðan 2 mg einu sinni á dag þar til niðurstöður úr eftirliti með blóðþéttni lyfsins liggja fyrir (sjá *Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun*). Aðlaga þarf Rapamune skammtinn að einstaklingnum þannig að lágstyrkur (lægsti styrkur í blóði) í blóði sé 4 til 12 ng/ml (vökvagreining). Aðlaga þarf Rapamune meðferð að minnkandi skömmtum af sterum og ciklosporín mixtúru. Lagt er til að lágstyrkur ciklosporíns fyrstu 2–3 mánuði eftir ígræðslu sé á bilinu 150–400 ng/ml (einstofna greining eða sambærileg tækni) (sjá kafla 4.5).

Til þess að minnka sveiflur, skal alltaf taka Rapamune inn á sama tíma miðað við ciklosporín, 4 klst. eftir ciklosporín skammtinn og annaðhvort alltaf með mat eða alltaf án matar (sjá kafla 5.2).

Viðhaldsméðferð

Hætta skal notkun ciklosporíns smám saman, á 4 til 8 vikum og aðlaga þarf Rapamune skammtinn til að ná 12–20 ng/ml lágstyrk í blóði (vökvagreining; sjá *Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun*). Rapamune ætti að gefa með sterum. Hjá sjúklingum sem ekki hefur reynst mögulegt eða ekki verið hægt að reyna, að hætta notkun ciklosporíns, ætti ekki að nota Rapamune og ciklosporín saman lengur en í 3 mánuði eftir ígræðslu. Hjá slíkum sjúklingum er æskilegt að hætta notkun Rapamune, þegar hægt er og nota aðra meðferð til ónæmisbælingar.

Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun

Fylgjast skal náið með þéttni sirolimus í blóði hjá eftirtöldum sjúklingahópum:

- (1) hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi
- (2) þegar efni sem örva eða bæla CYP3A4 eru gefin samtímis og þegar notkun þeirra er hætt (sjá kafla 4.5) og /eða
- (3) ef ciklosporín skammturinn er minnkaður töluvert eða notkun hætt, þar sem þessir hópar eru líklegastir til að hafa sértækar þarfir varðandi skömmtun.

Aðlögun á sirolimus meðferð ætti ekki einungis að byggja á eftirliti með blóðþéttni lyfsins. Fylgjast skal vandlega með klínískum einkennum, vefjasýnum og rannsóknarstofugildum.

Flestir sjúklingar sem fengu 2 mg af Rapamune 4 klst. eftir ciklosporín voru með lágstyrk sirolimus í blóði innan 4 til 12 ng/ml viðmiðunarmarkna (sýnt fram á með vökvagreiningargildum). Ákjósanlegasta meðferðin krefst eftirlits með blóðþéttni lyfsins í öllum sjúklingum.

Best væri að niðurstöður úr fleiri en einni mælingu á lágstyrk sem fæst meira en 5 dögum eftir fyrri skammtabreytingu lægi til grundvallar aðlögunar á Rapamune skömmtun.

Sjúklingar geta skipt frá Rapamune mixtúru yfir í töflur og tekið sama magn (1 mg). Ráðlagt er að mæla lágstyrk 1–2 vikum eftir að skipt hefur verið um lyfjaform eða töflustyrkleika, til að staðfesta að lágstyrkur sé innan ráðlagðra marka.

Eftir að ciklosporín meðferð er hætt, er ráðlagður lágstyrkur á bilinu 12 til 20 ng/ml (vökvagreining). Ciklosporín hindrar umbrot sirolimus og því lækka sirolimus gildi þegar ciklosporín notkun er hætt, nema sirolimus skammtar séu hækkaðir. Að meðaltali þarf að fjórfalda sirolimus skammt til þess að

leiðrétta bæði fyrir því að ekki eru lengur milliverkanir (tvöföld aukning) og þörf á ónæmisbælingu eykst þegar notkun ciklosporín er hætt (tvöföld aukning). Hraði skammtaaukningar á sirolimus skal svara til hraða brotthvarfs á ciklosporín.

Ef þörf er á frekari skammtaaðlögunum á meðan viðhaldsmeðferð stendur (eftir að ciklosporín meðferð er hætt) er hægt að aðlaga skammta hjá flestum sjúklingum með því að nota einfalt hlutfall: nýr Rapamune skammtur = núverandi skammtur x (ákjósanlegur styrkur /núverandi styrk). Íhuga skal hleðsluskammt til viðbótar við nýjan viðhaldsskammt, þegar nauðsynlegt er að auka verulega lágstyrk sirolimus: Rapamune hleðsluskammtur = 3 x (nýr viðhaldsskammtur – núverandi viðhaldsskammtur). Hámarksskammtur Rapamune sem gefinn er á einum degi ætti ekki að vera hærri en 40 mg. Ef áætlaður daglegur skammtur fer yfir 40 mg, vegna hleðsluskammts til viðbótar, ætti að gefa hleðsluskammtinn á tveimur dögum. Fylgjast ætti með lágstyrk sirolimus í að minnsta kosti 3 til 4 daga eftir hleðsluskammt(a).

Ráðlögð mörk fyrir sólarhrings lágstyrk sirolimus byggjast á vökvagreiningu. Nokkrar greiningaraðferðir hafa verið notaðar til að mæla styrk sirolimus í blóði. Núverandi klínískar aðferðir við mælingu á sirolimus í blóði felast í að nota bæði vökvagreiningu og ónæmisfræðilegar mæliaðferðir. Styrkgildum sem fást með þessum mismunandi mælingaraðferðum er ekki hægt að skipta út hvoru fyrir hitt. Öll sirolimus gildi í þessari Samantekt á eiginleikum lyfs voru annaðhvort mæld með því að nota vökvagreiningaraðferðir eða hefur verið breytt í vökvagreiningargildi. Aðlögun að markgildi ætti að gera skv. þeirri magnákvörðunaraðferð sem notuð er til að mæla lágstyrk sirolimus. Þar sem niðurstöður eru háðar greiningu og rannsóknarstofu, og niðurstöður geta breyst með tímanum, verður framkvæmd aðlögunar að læknisfræðilegu gildi að vera með nákvæmri þekkingu á þeirri greiningaraðferð sem notuð er. Læknar skulu því stöðugt vera upplýstir af ábyrgum aðilum rannsóknarstofu á hverjum stað um framkvæmd þeirrar aðferðar sem notuð er til að ákvarða styrk siroliums.

Sjúklingar með stakt vessaæða- og sléttvöðvaexlager (sporadic lymphangiomyomatosis, S-LAM)

Fyrir sjúklinga með S-LAM, á upphafsskammtur Rapamune að vera 2 mg/dag. Mæla skal lágstyrk sirolimus í blóði eftir 10 til 20 daga, með skammtaaðlögunum til að viðhalda styrk á bilinu 5 til 15 ng/ml.

Hjá flestum sjúklingum er hægt að byggja skammtaaðlögun á einföldu hlutfalli: nýr Rapamune skammtur = núverandi skammtur x (ákjósanlegþéttni/núverandi þéttni). Tíð aðlögun Rapamune skammta byggt á þéttni sirolimus þegar jafnvægi er ekki náð getur leitt til ofskömmunar eða vanskömmunar vegna þess að sirolimus hefur langan helmingunartíma. Þegar viðhaldsskammti Rapamune er náð, ættu sjúklingar að fá áfram nýja viðhaldsskammtinn í minnst 7 til 14 daga áður en frekari skammtaaðlögun fer fram með eftirliti með þéttni. Þegar stöðugum skammti er náð, skal fara fram eftirlit á minnst 3 mánaða fresti.

Upplýsingar úr samanburðarrannsóknum á meðferð við S-LAM lengur en í eitt ár liggja ekki fyrir enn sem komið er og því skal endurmeta ávinning meðferðar þegar lyfið er notað til lengri tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Þeldökkir líffæraþegar

Til eru takmarkaðar upplýsingar sem benda til þess að þeldökkir nýrnaþegar (aðallega afrískir-amerískir) þurfi hærri skammta og hærri lágstyrk sirolimus til að ná sömu verkun samanborið við þá sem ekki eru þeldökkir. Niðurstöður varðandi virkni og öryggi eru of takmarkaðar til þess að gefa út sérstakar leiðbeiningar fyrir notkun sirolimus í þeldökkum líffæraþegum.

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum á Rapamune mixtúru voru sjúklingar eldri en 65 ára ekki nógu margir til að hægt væri að draga ályktanir um hvort aldraðir muni svara öðruvísi en yngri sjúklingar (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð (sjá, kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Úthreinsun sirolimus getur verið minnkuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Mælt er með að viðhaldsskammtur Rapamune hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi sé minnkaður um það bil um helming.

Mælt er með að fylgjast náið með lágstyrk sirolimus í blóði hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (*sjá Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaáðlögun*). Ekki er nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammtinn.

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi þarf að mæla styrk sirolimus á 5 til 7 daga fresti þar til stöðugur lágstyrkur hefur mælst þrisvar sinnum í röð eftir aðlögun skammta eða eftir hleðsluskammt vegna seinkunar á að jafnvægi náist þar sem helmingunartími er lengri.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rapamune hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Rapamune er eingöngu ætlað til inntöku.

Ekki er hægt að mæla með því að töflurnar séu muldar, tuggðar eða þeim skipt, þar sem aðgengi taflnanna hefur ekki verið kannað eftir slíkt.

Til þess að minnka sveiflur, skal taka Rapamune annaðhvort alltaf með mat eða alltaf án matar.

Forðast á neyslu greipsafa (sjá kafla 4.5).

Ekki ætti að taka margar 0,5 mg töflur í stað 1 mg taflna eða annarra styrkleika (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rapamune hefur ekki verið nægilega rannsakað í sjúklingum sem eru nýrnaþegar sem eru í mikilli ónæmisáhættu og því er notkun ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.1).

Hjá sjúklingum sem eru nýrnaþegar þar sem bið er á virkni ígrædds líffæris, getur sirolimus tafið að nýrnastarfsemi verði aftur eðlileg.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmis-/ofnæmislík viðbrögð, ofsabjúgur, skinnflagningsbólga (exfoliative dermatitis) og ofnæmisæðabólga hafa verið tengd gjöf á sirolimus (sjá kafla 4.8).

Samhliða meðferð

Ónæmisbælandi efni (Aðeins nýrnaþegar)

Sirolimus hefur verið gefið samtímis eftirfarandi efnum í klínískum rannsóknum: tacrolimus, ciklosporíni, azathioprini, mycófénólat mófétli, barksterum og frumudrepanði mótefnum. Ekki hafa verið gerðar umfangsmiklar rannsóknir á notkun sirolimus samhliða öðrum ónæmisbælandi efnum.

Fylgjast skal með nýrnastarfsemi meðan á samtímis lyfjameðferð með Rapamune og ciklosporíni stendur. Hæfilega aðlögun ónæmisbælandi meðferðar ætti að hafa í huga hjá sjúklingum með hækkuð kreatínín gildi í sermi. Gæta skal varúðar við samtímis gjöf annarra efna sem vitað er að hafa skaðleg áhrif á nýrnastarfsemina.

Sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með ciklosporíni og Rapamune í meira en 3 mánuði höfðu hærri kreatínín gildi í sermi og lægri útreiknaðan gaukulsúunarhraða (glomerular filtration rate) samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með ciklosporíni og lyfleysu eða azathioprini sem viðmið. Sjúklingar sem voru teknir af ciklosporín meðferð með góðum árangri höfðu lægri kreatínín gildi í sermi og aukinn gaukulsúunarhraða ásamt lægri tíðni illkynja sjúkdóma, samanborið við sjúklinga sem héldu áfram á ciklosporíni. Ekki er hægt að mæla með áframhaldandi samtímis gjöf Rapamune og ciklosporíns sem viðhaldsmeðferð.

Byggt á upplýsingum úr frekari klínískum rannsóknum er ekki mælt með notkun Rapamune, mycófénólat mófétel og barkstera í samsetningu með lyfi sem eykur mótefni gegn IL-2 viðtökum (IL2R Ab) við nýrnaígræðslu í fyrsta sinn (sjá kafla 5.1).

Mælt er með reglulegri mælingu próteina í þvagi. Í rannsókn á viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum, þar sem metin var umbreyting frá calcineurin hemlum yfir í Rapamune, var algengt að prótein ykist í þvagi 6-24 mánuðum eftir breytinguna yfir í Rapamune (sjá kafla 5.1). Einnig var tilkynnt um ný tilfelli af nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome) hjá 2% sjúklinga í rannsókninni (sjá kafla 4.8). Í opinni rannsókn með slambirðun tengdist umbreyting úr calcineurin hemlinum tacrolimus yfir í Rapamune í viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum óhagstæðu öryggissniði (safety profile) án verkunarávinnings og því er ekki hægt að mæla með þeirri breytingu (sjá kafla 5.1).

Samtímis notkun Rapamune og calcineurin hemils getur aukið hættu á því að calcineurin hemill valdi þvageitrunarblóðlýsu (haemolytic uraemic syndrome)/ blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura)/blóðstorku-smáæðakvilla (thrombotic microangiopathy) (HUS/TTP/TMA).

HMG-CoA redúktasa hemlar

Í klínískum rannsóknum þoldist samtímis gjöf Rapamune og HMG-CoA redúktasa hemla og/eða fibrata vel. Á meðan Rapamune meðferð stendur með eða án ciklosporíns skal fylgjast með hækkuð lípíða hjá sjúklingum og hugsanlegri myndun rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) og annarra aukaverkana sem lýst er í tilsvarendi samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) þessara lyfja, hjá sjúklingum sem fá einnig HMG-CoA redúktasa hemil og/eða fibröt.

Cytochrom P450 ísóensím

Ekki ætti að gefa sirolimus samtímis efnum sem bæla CYP3A4 mikið (eins og ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telithromycin eða clarithromycin) eða örva CYP3A4 (eins og rifampin, rifabutin) (sjá kafla 4.5).

Ofsabjúgur

Samtímis gjöf Rapamune og ACE (angiotensin-coverting enzyme) hemla hefur leitt til viðbragða sem líkjast ofsabjúg. Hækkuð þéttni sirolimus, til dæmis vegna milliverkunar við öfluga CYP3A4 hemla (með/án samtímis gjöf ACE hemla) getur einnig aukið líkur á ofsabjúg (sjá kafla 4.5). Í sumum tilvikum hvarf ofsabjúgurinn þegar notkun Rapamune var hætt eða skammturinn minnkaður.

Aukin tíðni bráðrar höfnunar, staðfest með vefjasýni, hefur sést hjá nýrnaþegum við samhliðanotkun sirolimus með ACE hemlum (sjá kafla 5.1). Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingum sem fá sirolimus ef þeir taka ACE hemla samhliða.

Bólusetning

Ónæmisbæling getur haft áhrif á svörun við bólusetningum. Á meðan meðhöndlun stendur með ónæmisbælandi lyfjum eins og t.d. Rapamune getur virkni bólusetninga minnkað. Notkun á lifandi bóluefnum á að forðast á meðan að meðhöndlun með Rapamune stendur yfir.

Illkynja sjúkdómar

Aukið næmi fyrir sýkingum og hugsanleg myndun eitlaæxla og annarra illkynja meina, sérstaklega á húð, gæti komið í kjölfar ónæmisbælingar (sjá kafla 4.8).

Eins og vant er um sjúklinga með aukna hættu á húðkrabbameini, skal forðast sólarljós og útfjólublátt ljós (UV) með því að klæðast fötum sem verja húðina og nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

Sýkingar

Ofbæling á ónæmiskerfinu getur einnig aukið næmi fyrir sýkingum, þ.m.t. tækifærissýkingum (bakteríu-, sveppa-, veiru og frumdyrasýkingum), banvænum sýkingum og sýklasótt.

Á meðal þessara sýkinga hjá nýrnaþegum er BK veirutengdur nýrnakvilli og JC veirutengd ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML). Þessar sýkingar tengjast álagi vegna mikillar ónæmisbælingar og geta leitt til alvarlegs eða banvæns ástands. Læknirinn skal hafa þetta í huga við mismunagreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með versnandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi.

Tilkynnt hefur verið um *Pneumocystis carinii* lungnabólguþilfelli hjá sjúklingum sem eru nýrnaþegar sem ekki fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð. Þess vegna skal gefa sýklalyf fyrstu 12 mánuðina eftir ígræðslu, sem fyrirbyggjandi meðferð gegn *Pneumocystis carinii* lungnabólgu.

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð gegn cytomegaloveiru (CMV) í 3 mánuði eftir nýrnaígræðslu, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá cytomegaloveiru sjúkdóm.

Skert lifrarstarfsemi

Mælt er með nánu eftirliti með lágstyrk sirolimus í blóði hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, er mælt með minnkun viðhaldsskammts um helming, vegna minnkunar á úthreinsun (sjá kafla 4.2 og 5.2). Þar sem helmingunartíminn er lengdur hjá þessum sjúklingum, á að fylgjast með blóðþéttni lyfsins eftir hleðsluskammt eða breytingu á skömmtum í lengri tíma, þar til stöðugum styrk hefur verið náð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lungna- og lifrarþegar

Öryggi og verkun Rapamune sem ónæmisbælandi meðferð hefur ekki verið staðfest hjá lifrar- og lungnaþegum og er því ekki mælt með slíkri notkun.

Í tveimur klínískum rannsóknum, þar sem rannsakaðir voru nýir lifrarþegar, kom í ljós að þegar sirolimus ásamt ciklosporíni eða tacrolimus var notað leiddi það til aukningar á segamyndun í lifrarslagæð, er leiddi oftast til höfnunar á ígræddu líffæri eða dauða.

Í klínískri rannsókn á lifrarþegum, þar sem sjúklingum var slembiraðað í að skipta úr meðferð með calcineurin hemli (CNI) yfir í meðferð byggða á sirolimus annars vegar, eða þeir látnir halda áfram á meðferð með calcineurin hemli í 6-144 mánuði eftir lifrarígræðslu hins vegar, tókst ekki að sýna fram á mun betra aðlagð grunnildi gaukulsíunarhraða eftir 12 mánuði (-4,45 ml/mín. annars vegar og -3,07 ml/mín. hins vegar). Ekki tókst heldur að sýna fram á lægra hlutfall heildarhöfnunar á ígræddu líffæri, lifunar þeirra sem hafna líffæri eða lægra hlutfall þeirra sem deyjja hjá sirolimus samanburðarhóp borið saman við þá sem héldu áfram á CNI meðferð. Hlutfall þeirra sem dóu í

sirolimus samburðarhópnum var hærra en þeirra sem héldu áfram á CNI meðferð, þó svo að munurinn væri ekki marktækur. Hlutfall brottfalls úr rannsókninni, heildar aukaverkanir (og sýkingar sérstaklega) og bráð höfnun ígræddrar lifrar staðfest með lífsýni eftir 12 mánuði var allt marktækt hærra í sirolimus samburðarhópnum, borið saman við hópinn sem hélt áfram á CNI meðferð.

Greint hefur verið frá berkjusammyningar opnun (bronchial anastomotic dehiscence), í flestum tilfellum banvænni, í nýjum lungnaþegum þar sem sirolimus hefur verið notað sem hluti af ónæmisbælandi meðferð.

Altæk (systemic) áhrif

Greint hefur verið frá ófullnægjandi gróanda sára eða seinkun á gróanda hjá sjúklingum sem fengu Rapamune, ásamt eitlablöðrum (lymphocele) hjá nýrnaþegum og opnun sára. Sjúklingar með líkamsþyngdarstuðul (BMI) hærri en 30 kg/m² geta verið í aukinni hættu á óeðlilegum gróanda sára, byggt á læknisfræðilegum gögnum.

Einnig hefur verið tilkynnt um vökvasöfnun, þar með talinn bjúg í útlimum, vessabjúg, fleiðrúvökva og vökva í gollurshúsi (þar með talinn vökva sem hefur marktæk áhrif á blóðflæði hjá börnum og fullorðnum), hjá sjúklingum sem fengu Rapamune.

Notkun á Rapamune hefur haft í för með sér hækkun á kólesteróli og þriglýseríðum í sermi, sem gæti þurft að meðhöndla. Fylgjast ætti með hækkun á blóðfitu með mælingum hjá sjúklingum sem fá Rapamune og ef vart verður við hækkun á blóðfitu, ætti að byrja á því að huga að fæði, líkamsæfingum og fitulækkandi lyfjum. Leggja skal mat á áhættu/ávinning hjá sjúklingum með staðfesta hækkun á blóðfitu, áður en byrjað er á ónæmisbælandi meðferð, að meðtöldu Rapamune. Á sama hátt á að endurmeta áhættu/ávinning af áframhaldandi Rapamune meðferð, hjá sjúklingum með alvarlega og þráláta blóðfituhækkun.

Súkrósi og laktósi

Súkrósi

Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

Laktósi

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sirolimus umbrotar að mestu leyti í þörmum og lifur með hjálp CYP3A4 samsætuensíms. Sirolimus er einnig ensímhvarfefni fyrir fjöllyfja útrennslisdæluna, P-glycoprotein (P-gp) sem er að finna í smágirni. Þess vegna geta efni sem virka á þessi prótein haft áhrif á frásog og útskilnað sirolimus. CYP3A4 hemlar (eins og ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eða clarithromycin) draga úr niðurbroti sirolimus og auka magn þess í blóði. Efni sem örva CYP3A4 (eins og rifampin og rifabutin) auka niðurbrot sirolimus og minnka magn þess í blóði. Ekki er mælt með samtímis gjöf sirolimus með mjög virkum CYP3A4 hemlum eða efnum sem auka virkni CYP3A4 (sjá kafla 4.4).

Rifampicin (CYP3A4 hvati)

Endurtekin gjöf rifampicins minnkaði styrk sirolimus í blóði eftir inntöku eins 10 mg skammts af Rapamune mixtúru. Rifampicin jók úthreinsun sirolimus u.þ.b. 5,5-falt og minnkaði AUC um u.þ.b. 82% og C_{max} um u.þ.b. 71%. Ekki er mælt með samtímis gjöf rifampicin og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Ketokonazol (CYP3A4 hemill)

Endurteknir skammtar af ketokonazoli hafa veruleg áhrif á hraða og magn þess sem frásogast af sirolimus frá Rapamune mixtúru eins og 4,4-föld hækkun á C_{max} , 1,4-föld hækkun á t_{max} , og 10,9-föld hækkun á AUC gefa til kynna. Ekki er mælt með samtímis gjöf ketoconazol og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Voriconazol (CYP3A4 hemill)

Samtímis gjöf á 2 mg stökum skammti af sirolimus með fjölskammtameðferð af voriconazol til inntöku (400 mg á 12 klst. fresti í 1 dag, síðan 100 mg á 12 klst. fresti í 8 daga) í heilbrigðum einstaklingum eykur C_{max} og AUC að meðaltali 7-falt og 11-falt í þessari röð. Ekki er mælt með samtímis gjöf voriconazol og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 hemill)

Samtímis inntaka á 10 mg skammti af sirolimus mixtúru, og 120 mg af diltiazem hafði veruleg áhrif á aðgengi sirolimus. C_{max} , t_{max} , og AUC sirolimus jukust 1,4-falt, 1,3-falt og 1,6-falt í þessari röð. Sirolimus hafði engin áhrif á lyfjahvörf diltiazems eða umbrotsefna þess, desacetyldiltiazem og desmetyldiltiazem. Ef diltiazem er gefið, ætti að fylgjast með styrk sirolimus í blóði og huga að aðlögun á skammtastærð sem gæti verið nauðsynleg.

Verapamil (CYP3A4 hemill)

Fjölskammta gjöf verapamil og sirolimus lausnar til inntöku, höfðu marktæk áhrif á hraða og magn frásogs beggja lyfjanna. C_{max} , t_{max} og AUC fyrir sirolimus í blóði jókst 2.3-falt, 1.1-falt og 2.2-falt í þessari röð. Bæði C_{max} og AUC fyrir S(-) verapamil í plasma jukust 1.5-falt og t_{max} minnkaði um 24%. Fylgjast skal vel með sirolimus gildum og íhuga skal hæfilega skammtaminnkun fyrir bæði lyfin.

Erythromycin (CYP3A4 hemill)

Fjölskammta gjöf erythromycin og sirolimus lausnar til inntöku juku marktækt hraða og frásogsmagn beggja lyfjanna. C_{max} , t_{max} og AUC fyrir sirolimus í blóði jókst 4.4-falt, 1.4-falt og 4.2-falt í þessari röð. C_{max} , t_{max} og AUC fyrir erythromycin gildi í plasma jukust 1.6-falt, 1.3-falt og 1.7-falt í þessari röð. Fylgjast skal vel með sirolimus gildum og íhuga skal hæfilega skammtaminnkun fyrir bæði lyfin.

Ciklosporín (CYP3A4 ensímhvarfefni)

Ciklosporín A (CsA) eykur verulega frásog (hraða og magn) sirolimus. Þegar sirolimus (5 mg) var gefið samtímis og 2 klst. (5 mg) og 4 klst. (10 mg) eftir CsA gjöf (300 mg) jókst AUC um u.þ.b. 183%, 141% og 80% í þessari röð. Áhrif CsA sáust einnig í aukningu á C_{max} og t_{max} fyrir sirolimus. Ef sirolimus var gefið 2 klst. fyrir CsA gjöf hafði það ekki áhrif á C_{max} og AUC fyrir sirolimus. Einn stakur skammtur af sirolimus hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ciklosporíns (mixtúru) í heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar það var gefið samtímis eða 4 klst. fyrir eða eftir ciklosporín gjöf. Mælt er með því að gefa Rapamune 4 klst. eftir gjöf ciklosporíns (örfleytis).

Getnaðarvarnartöflur

Ekki komu í ljós neinar klínískt mikilvægar milliverkanir milli Rapamune mixtúru og 0,3 mg norgestrel/0,03 mg ethinyl estradiol. Þó svo að niðurstöður um milliverkanir við getnaðarvarnartöflur eftir einn stakan skammt gefi til kynna að ekki sé um lyfjahvarfamilliverkanir að ræða, þá geta niðurstöðurnar ekki útilokað möguleikann á breytingum á lyfjahvörfum, sem gætu haft áhrif á á verkun getnaðarvarnartaflna sem teknar eru inn samtímis langtímanotkun á Rapamune.

Aðrar mögulegar milliverkanir

CYP3A4 hemlar geta dregið úr umbrotum sirolimus og aukið styrk sirolimus í blóði. Slíkir hemlar eru ákveðin sveppalyf (t.d. clotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), ákveðin sýklalyf (t.d. troleandomycin, telitromycin, claritromycin), ákveðin próteasahemlar (t.d. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipin, bromocriptin, cimetidin og danazol).

CYP3A4 örvasandi efni geta aukið umbrot sirolimus og lækkað blóðþéttni þess (t.d. jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) flogaveikilyf: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin).

Þó svo að sirolimus hemli *in vitro* lifrar microsomal cytochrom P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 úr mönnum, þá er ekki gert ráð fyrir að virka efnið blokki virkni þessara samsætuensíma *in vivo*, þar sem styrkur sirolimus sem nauðsynlegur er til að hamla er miklu hærri en það sem sést hjá sjúklingum sem fá meðferðarskammta. P-glykóprótein hemlar geta minnkað útstreymi sirolimus frá frumum í görn og aukið styrk sirolimus.

Greipaldinsafi hefur áhrif á umbrot sem stjórnast af CYP3A4 og ætti því að forðast hann.

Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir geta átt sér stað við lyf sem örva þarmahreyfingar eins og við císapríð og metóklópramíð.

Engar mikilvægar klínískar milliverkanir komu í ljós milli sirolimus og eftirfarandi efna: Acyclovir, atorvastatins, digoxins, glibenclamids, methylprednisolons, nifedipins, prednisolons og trimethoprim/sulfamethoxazols.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Nota skal örugga getnaðarvörn á meðan Rapamune meðferð stendur og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sirolimus á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Rapamune ætti ekki að nota á meðgöngu nema að brýna nauðsyn beri til. Nota verður örugga getnaðarvörn meðan á Rapamune meðferð stendur og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur.

Brjóstgjöf

Eftir gjöf á geislamerktu sirolimus, kemur fram geislavirkni í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er vitað hvort sirolimus skilst út í brjóstamjólk. Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá ungbörnum á brjósti ætti að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Rapamune stendur.

Frjósemi

Greint hefur verið frá ófullkominni sæðismyndun hjá sumum sjúklingum við notkun Rapamune, sem í flestum tilfellum gekk til baka eftir að notkun var hætt (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rapamune hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram við fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun við nýrnaígræðslu

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um (kemur fyrir hjá >10% sjúklinga) eru blóðflagnafæð, blóðleysi, sóttihiti, háþrýstingur, kalíumbrestur, blóðfosfatskortur, þvagfærasýking, kólesterólhækkun, blóðsykurshækkun, blóðfitudreyri, kviðverkur, samsöfnun vessa (lymphocoele), þjúgur í útlimum, liðverkir, bólur, niðurgangur, verkur, hægðatregða, ógleði, höfuðverkur, hækkun á kreatíníni í blóði, og hækkun gildi á laktat dehydrógenasa (LDH) í blóði.

Tíðni allra aukaverkana getur aukist með auknum lágstyrk sirolimus.

Eftirtalin upptalning á aukaverkunum byggist á niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Innan líffærakerfa er aukaverkunum raðað eftir tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að finni fyrir aukaverkuninni) í eftirfarandi flokka: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flestir sjúklingar voru á ónæmisbælandi meðferð sem fól í sér Rapamune meðferð ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Líffærakerfi	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga Sveppasýking Veirusýking Bakteríusýking Áblásturssótt Þvagfærasýking	Sýklasótt Nýrna- og skjóðubólga Sýking af völdum cýtómegalóveiru (CMV) Ristill af völdum varicella-zoster veiru	<i>Clostridium difficile</i> ristilbólga Sýking af völdum mýcóbaktería (þ.m.t. berklar), Sýking af völdum Epstein-Barr veira		
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Húðkrabba-mein sem ekki er sortuæxli*	Eitilæxli*, illkynja sortuæxli*, eitlaæxli eftir ígræðslu		Taugainnkirtlaæxli í húð*

Líffærakerfi	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi Hvítfrumnafæð	Blóðlýsu- þvageitrunar heilkenni Hlutleysis- kyrningafæð	Blóðfrumna-fæð Blóðflagnafæðar purpuri með segamyndun		
Ónæmis-kerfi		Ofnæmi (þ.m.t. ofsabjúgur, bráðaofnæmis viðbrögð og bráðaofnæmis- lík viðbrögð)			
Efnaskipti og næring	Kalíumbrestur Blóðfosfat- skortur Fitudreyri (þ.m.t. kólesteról- hækkun) Blóðsykurs- hækkun Hækkun á þriglýseríði í blóði Sykursýki				
Taugakerfi	Höfuðverkur				Afturkræft heilakvilla- heilkenni (posterior reversible encephalo- pathy syndrome)
Hjarta	Hraðtaktur	Vökvi í gollurshúsi			
Æðar	Samsöfnun vessa Háþrýstingur	Bláæðasegarek (þ.m.t. djúp- bláæðasegarek)	Eitilbjúgur		
Öndunar- færi, brjósthol og miðmæti		Lungnabláæða segarek Lungnabólga* Fleiðruvökvi Blóðnasir	Blæðing í lungum	Uppsöfnun próteins í lungablöðrum (Alveolar proteinosis)	

Líffærakerfi	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Meltingarfæri	Kviðverkur Niðurgangur Harðlífi Ógleði	Brisbólga Munnbólga Skinuholsvökvi			
Lifur og gall	Óeðlileg lifrarpróf (þar með talin hækkun á alanín aminótransferasa og aspartat aminótransferasa)		Lifrabílan*		
Húð og undirhúð	Útbrot Bólur		Skinflagningsbólga	Ofnæmisæða bólga	
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	Beindrep			
Nýru og þvaggfæri	Próteinmiga		Nýrungaheilkenni (sjá kafla 4.4) Staðbundið nýrnahnoðrahersli í geira*		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðatruflanir (þ.m.t. tíðateppa og asatíðir)	Blöðrur á eggjastokkum			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur Bjúgur í útlimum Sótthiti Verkur Lélegur gróandi*				
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun á laktat dehydrógenasa í blóði Hækkun á kreatíníni í blóði				

*Sjá eftirfarandi kafla.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmisbæling eykur næmi fyrir myndun eitilæxlis og annarra illkynja meina, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um tilfelli BK veirutengds nýrakvilla og JC veirutengdrar ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) hjá sjúklingum á meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þar með talið Rapamune.

Lifrareitrun hefur komið upp, áhættan eykst með auknum lágstyrk sirolimus. Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um banvænt lifrardrep, samfara hækkuðum lágstyrk sirolimus.

Hjá sjúklingum sem fengið hafa ónæmisbælandi meðferð, þ.á m. Rapamune, hafa komið upp tilfelli af millivefslungnasjúkdómum (interstitial lung disease) (þ.á m. lungnabólga (pneumonitis) og sjaldgæf tilvik af berkjulungnabólgu með stíflu (bronchiolitis obliterans organising pneumonia (BOOP)) og bandvefsaukning í lungum (pulmonary fibrosis)), án þekkt sýkingaruppruna, sem sum hafa reynst banvæn. Í sumum tilvikum hefur lungnabólgan lagast þegar notkun Rapamune var hætt eða skammtar minnkaðir. Hugsanlegt er að hættan aukist eftir því sem lágstyrkur sirolimus er hærri.

Tilkynnt hefur verið um lélegan gróanda sára í kjölfar líffæraígræðslu., þar á meðal bandvefsrof (fascial dehiscence), kviðslit (incisional hernia) og rof æða og líffærakerfa (anastomotic disruption) (t.d. sára, æðakerfa, loftvegs, þvagrípa, gallganga).

Greint hefur verið frá ófullkominni sæðismyndun hjá sumum sjúklingum við notkun Rapamune, sem í flestum tilfellum gekk til baka eftir að notkun var hætt (sjá kafla 5.3).

Hjá sjúklingum þar sem bið er á virkni ígrædds líffæris, getur sirolimus tafið að nýrnastarfsemi verði aftur eðlileg.

Samtímis notkun sirolimus og calcineurin hemils getur aukið áhættu á því að calcineurin hemill valdi þvageitrunarblóðlýsu (haemolytic uraemic syndrome)/ blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura), /blóðstorku-smáæðakvilla (thrombotic microangiopathy) HUS/TTP/TMA.

Greint hefur verið frá staðbundnu nýrnahnoðrahersli í geira.

Einnig hefur verið tilkynnt um vökvæðun, þar með talinn bjúg í útlimum, vessabjúg, fleiðrúvökva og vökva í gollurshúsi (þar með talið vökva sem hefur marktæk áhrif á blóðflæði hjá börnum og fullorðnum), hjá sjúklingum sem fengu Rapamune.

Í rannsókn varðandi mat á öryggi og verkun á breytingu meðferðar úr calcineurin hemli yfir í sirolimus (markgildi er 12-20 ng/ml) sem viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum; var innritun stöðvuð við sjúklingafjölda (n=90) með grunnlínu gauksúunarhraða lægri en 40 ml/mín (sjá kafla 5.1). Alvarlegar aukaverkanir þar með taldar lungnabólga, bráð höfnun, tap ígrædds líffæris og dauði komu fyrr fram í þeim hluta sjúklinganna sem voru meðhöndlaðir með sirolimus (n=60, miðgildi tímallengdar eftir ígræðslu var 36 mánuðir).

Tilkynnt hefur verið um blóðrur á eggjastokkum og tíðatruflanir (þ.m.t. tíðateppu og asatíðir). Vísa á sjúklingum með einkenni blaðra á eggjastokkum til sérfræðings til frekara mats. Tíðni blaðra á eggjastokkum getur verið meiri hjá konum fyrir tíðahvörf en eftir tíðahvörf. Í sumum tilvikum hafa blóðrur á eggjastokkum og tíðakvillar gengið til baka þegar meðferð með Rapamune hefur verið hætt.

Börn

Klínískar samanburðarrannsóknir með sambærilegum skömmtum og ráðlagðir eru við Rapamune notkun hjá fullorðnum hafa ekki verið framkvæmdar hjá börnum eða unglíngum yngri en 18 ára.

Öryggi var metið í klínískri samanburðarrannsókn þar sem nýrnaþegar yngri en 18 ára sem taldir voru í mikilli ónæmisfræðilegri áhættu tóku þátt. Var áhættan skilgreind sem saga um eina eða fleiri bráðar hafnanir á ósamgena ígræðslu og/eða ef til staðar var langvarandi ósamgena ígræðslu nýrakvilli sem sást við töku vefjasýnis úr nýrum (sjá kafla 5.1). Notkun Rapamune ásamt calcineurin hemlum og barksterum tengdist aukinni hættu á versnun á nýrnastarfsemi, breyttum gildum lípíða í sermi (þar með talið en ekki takmarkað við aukningu á tríglyceríðum og kólesteróli í sermi) og þvægfærasýkingum. Meðferðaráætlunin sem rannsókuð var (samfelld notkun Rapamune ásamt calcineurin hemli) er hvorki ráðlögð fyrir fullorðna sjúklinga né börn (sjá kafla 4.1).

Í annarri rannsókn þar sem nýrnaþegar 20 ára og yngri tóku þátt var ætlunin að meta öryggi hægfara minnkunar á barksteranotkun (byrja 6 mánuðum eftir ígræðslu) frá ónæmisbælandi meðferðaráætlun sem hafin var við ígræðslu. Meðferðin fól í sér ónæmisbælingu á hæstu skömmtum með bæði

Rapamune og calcineurin hemli ásamt basiliximab örvun. Af þeim 274 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni var tilkynnt um 19 sjúklinga (6,9%) sem höfðu fengið eitilfrumufjölgun eftir ígræðslu (post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)). Meðal 89 sjúklinga sem vitað var til að voru Epstein-Barr veiru (EBV) seróneikvæðir fyrir ígræðslu var tilkynnt um 13 (15,6%) sem höfðu fengið PTLD. Allir sjúklingarnir sem fengu PTLD voru yngri en 18 ára.

Ekki er næg reynsla af Rapamune til þess að hægt sé að mæla með notkun þess hjá börnum og unglingum (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með S-LAM

Öryggi var metið í samanburðarrannsókn á 89 sjúklingum með LAM, 81 þeirra var með S-LAM og 42 þeirra fengu meðferð með Rapamune (sjá kafla 5.1). Aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum með S-LAM voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir lyfið til fyrirbyggjandi meðferðar gegn líffærahöfnun við nýrnaigræðslu auk minnkaðrar líkamsþyngdar, sem var tilkynnt um í rannsókninni með hærri tíðni með Rapamune samanborið við það sem sást með lyfleysu (algengar, 9,5% á móti algengar, 2,6%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Reynsla af ofskömmtun á lyfinu er í lágmarki í dag. Einn sjúklingur fékk gáttatitring eftir að hafa tekið inn 150 mg af Rapamune. Almennu eru aukaverkanir vegna ofskömmtunar sambærilegar við þær sem taldar eru upp í kafla 4.8. Við ofskömmtun á í öllum tilfellum að hefja almenna stuðningsmeðferð. Vegna lítillar leysni lyfsins í vatni og mikillar bindingar við rauð blóðkorn og plasma prótein, er ekki gert ráð fyrir að Rapamune hreinsist að neinu marki út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, sérhæfð lyf til ónæmisbælingar, ATC flokkur: L04AA10

Sirolimus hamlar virkjun á T frumum sem flest áreiti valda, með því að blokka kalsíumháðan og óháðan innanfrumu flutning á boðum. Rannsóknir sýna að verkunarmáti þess er annar en hjá ciklosporín, tacrolimus og öðrum ónæmisbælandi efnum. Vísbindingar úr tilraunum gefa til kynna að sirolimus bindist sérhæft við frymis FKPB-12 prótein og að FKPB 12-sirolimus heildin hamli virkjun á Target Of Rapamycin (mTOR), úr mönnum, sem er mikilvægur kínasi fyrir frumuskiptingu. Blokkun á mTOR hefur í för með sér blokkun á fjölmörgum sérhæfðum boðleiðum. Þetta hefur í för með sér að virkjun eitilfrumna blokkast, sem veldur ónæmisbælingu.

Hjá dýrum, hefur sirolimus bein ónæmisbælandi áhrif á virkjun T og B frumna, svo sem höfnun á ósamgena ágræðslu.

LAM felur í sér íferð frumna sem líkjast sléttvöðvafrumum í lungnavef sem bera með sér stökkbreytingar sem stöðva virkni TSC-gensins (tuberous sclerosis complex, TSC) (LAM frumur). Tap á virkni TSC-gens virkjar mTOR boðleiðina sem veldur frumnafjölgun og losun vessaæðamyndandi vaxtaþátta. Sirolimus hefur hamlandi áhrif á virkjuðu mTOR boðleiðina og með því fjölgun LAM frumna.

Klínískar rannsóknir

Fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun

Sjúklingar með litla til meðal ónæmisáhættu voru rannsakaðir í III.stigs ciklosporín brotnáms – Rapamune viðhalds rannsókninni sem í voru sjúklingar sem fengu ósamgena nýrnaígræðslu úr látnum eða lifandi gjafa. Einnig voru endurígræðslu líffæraþegar, þar sem fyrri vefur var í a.m.k. 6 mánuði eftir ígræðslu taldir með. Ciklosporín var ekki tekið frá þeim sem fengu Banff Grade 3 bráðahafnanir, sem voru háðir blóðskilun, höfðu kreatínín í sermi meira en 400 míkromól/l eða höfðu ófullkomna nýrnastarfsemi til þess að styðja ciklosporín brotnám. Ekki voru rannsakaðir nægilega margir sjúklingar í mikilli hættu á að tapa ígræddu líffæri í ciklosporín brotnáms- Rapamune viðhalds rannsókninni og ekki er mælt með að þeir fari í þessa meðferð.

Eftir 12, 24 og 36 mánuði var líftími sjúklings og ígrædds líffæris svipaður hjá báðum hópum. Eftir 48 mánuði var tölfræðilega marktækur munur á líftíma ígrædds líffæris í hag meðferðarhóps sem fékk Rapamune og hætt var töku ciklosporíns, samanborið við meðferðarhóp sem fékk Rapamune ásamt ciklosporín (hvort sem þeir sem duttu út á eftirfylgnitímabilinu voru teknir með eða útilokaðir). Samkvæmt fyrstu lífsýnatöku var marktækt hærra hlutfall höfnunar hjá meðferðarhópi sem hætti töku ciklosporíns (9,8%) samanborið við hópinn sem hélt áfram töku ciklosporíns (4,2%) á tímabilinu frá því að slembiröðun var framkvæmd og að 12 mánuðum. Eftir þann tíma, var munurinn á hópunum ómarktækur.

Meðal gaukulsíunarhraði (GFR) eftir 12, 24, 36, 48 og 60 mánuði var marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu Rapamune eftir að ciklosporín gjöf var hætt en hjá þeim meðferðarhópi sem fékk Rapamune ásamt ciklosporín. Eftir að gerð var greining á gögnum, að 36 mánuðum eða lengri tíma liðnum, sem sýndi að munurinn á líftíma ígrædds líffæris og nýrnastarfsemi hjá hópunum jókst, auk þess sem blóðþrýstingur var marktækt lægri hjá þeim sem hætt höfðu töku ciklosporíns, var ákveðið að stöðva þáttöku einstaklinga sem fengu Rapamune ásamt ciklosporín. Eftir 60 mánuði voru tilfelli illkynja meina sem ekki voru í húð, marktækt fleiri í þeim hópi sem hélt áfram á ciklosporíni eða 8,4% samanborið við þá sem hættu á ciklosporíni eða 3,8%. Marktæk seinkun mældist á miðgildi tímans fram að fyrsta tilfelli á krabbameini í húð.

Öryggi og verkun breytingar úr calcineruin hemlum yfir í Rapamune hjá nýrnaþegum (6-120 mánuðum eftir ígræðsluna) var metin í slembiraðaðri, fjölsetra samanburðarrannsókn, skipt upp eftir reiknuðum gaukulsíunarhraða við grunnlínu (20-40 ml/mín. eða meiri en 40 ml/mín.). Ónæmisbælandi lyf, sem notuð voru samtímis voru mycofenólat mófetil, azathioprin og barksterar. Hætt var að taka sjúklinga inn í rannsóknina með reiknaðan gaukulsíunarhraða við grunnlínu minni en 40 ml/mín., vegna misvægis er varðaði öryggi (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum með reiknaðan gaukulsíunarhraða meiri en 40 ml/mín., batnaði nýrnastarfsemi almennt ekki. Fjöldi bráðra hafnana, taps á ígræddu líffæri og dauði var svipaður eftir 1 og 2 ár. Meðhöndlun bráðra aukaverkana var tíðari á fyrstu 6 mánuðum eftir skipti yfir í Rapamune. Í hópnum með gaukulsíunarhraða við grunnlínu meiri en 40 ml/mín., var meðal og miðgildi próteina í þvagi og kreatínín hlutfall, marktækt hærra í hópnum sem skipti yfir í Rapamune, samanborið við þá sem héldu áfram á calcineurin hemlum eftir 24 mánuði (sjá kafla 4.4). Einnig var tilkynnt um ný tilfelli nýrungaheilkennis (sjá kafla 4.8).

Eftir 2 ár voru marktækt færri í hópnum sem skipti yfir í Rapamune, með illkynja mein í húð, sem ekki var sortuæxli (1,8%), en í hópnum sem hélt áfram á calcineurin hemlum(6,9%). Í undirhópi rannsóknarinnar hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða við grunnlínu meiri en 40 ml/mín. og eðlilegan próteinútskilnað í þvagi, var reiknaður gaukulsíunarhraði hærri eftir 1 og 2 ár hjá sjúklingum sem skiptu yfir í Rapamune en hjá samsvarandi undirhópi sjúklinga sem hélt áfram á calcineurin hemlum. Hlutfall bráðrar höfnunar, taps á ígræddu líffæri og dauða var áþekkt en útskilnaður próteina í þvagi var meiri hjá þeim þátttakendum í undirannsókninni sem fengu Rapamune meðferð en hjá hinum.

Í opinni fjölsetra samanburðarrannsókn með slembiröðun þar sem nýrnaþegar voru annaðhvort færðir af tacrolimus yfir á sirolimus 3 til 5 mánuðum eftir ígræðslu eða voru áfram á tacrolimus var enginn marktækur munur á nýrnastarfsemi eftir 2 ár. Fleiri aukaverkanir (99,2% á móti 91,1%, $p=0,002^*$) og meðferðarrof vegna aukaverkana voru í hópnum sem skipti yfir í sirolimus miðað við þá sem fengu tacrolimus (26,7% á móti 4,1%, $p<0,001^*$). Tíðni bráðra hafnana, staðfestar með vefsjúni, var hærri ($p=0,020^*$) hjá sjúklingum sem fengu sirolimus (11, 8,4%) en þeim sem fengu tacrolimus (2, 1,6%) á tveimur árum; flestar hafnanir voru vægar að alvarleika (8 af 9 [89%] T-frumu bráð höfnun staðfest með vefjasjúni, 2 af 4 [50%] mótefnaháð bráða höfnun staðfest með vefjasjúni) í hópnum sem fékk sirolimus. Sjúklingar sem höfðu bæði mótefnaháða og T-frumuháða höfnun í sama vefjasjúni voru taldir einu sinni fyrir hvorn flokkinn. Fleiri sjúklingar sem skiptu yfir í sirolimus fengu nýtt tilfelli af sykursýki, sem skilgreint er sem einhver sykursýkismeðferð í minnst 30 samfellda daga eða að minnsta kosti 25 daga samfleytt (án rofs) eftir slembiröðun, fastandi glúkósi ≥ 126 mg/dl eða glúkósi, ekki fastandi, ≥ 200 mg/dl eftir slembiröðun (18,3% á móti 5,6%, $p=0,025^*$). Tíðni flöguþekjukrabbameins í húð var lægri í hópnum sem fékk sirolimus (0% á móti 4,9%). *Athugasemd: p-gildi eru ekki stýrð fyrir fjölprófunum.

Í tveimur fjölsetra klínískum rannsóknum voru nýir nýrnaþegar meðhöndlaðir með sirolimus mycofenólat mófetil, barksterum og IL-2 viðtakablokkum, með marktækt hærri bráðahöfnun og hærri dánartíðni en sjúklingar sem fengu calcineurin hemla, mycofenólat mófetil, barkstera og IL-2 viðtakablokka (sjá kafla 4.4). Nýrnastarfsemi var ekki betri í meðferðarhópnum sem fékk í upphafi sirolimus í fyrsta sinn, án calcineurin hemla. Stytt skammtaáætlun fyrir daclizumab var notuð í einni rannsókninni.

Í slembuðu samanburðarmati á ramípríl miðað við lyfleysu til að koma í veg fyrir próteinmigu hjá nýrnaþegum sem skiptu úr calcineurin hemlum í sirolimus sást munur á fjölda sjúklinga með bráða höfnun staðfesta með vefjasjúni eftir 52 vikur [13 (9,5%) miðað við 5 (3,2%), í sömu röð; $p = 0,073$]. Tíðni bráðrar höfnunar var hærri hjá sjúklingum sem fengu 10 mg upphafs-skammt af ramípríli (15%) miðað við sjúklinga sem fengu 5 mg upphafs-skammt (5%). Flestar hafnanir komu fram innan sex mánaða frá því að skipt var og voru vægar að alvarleika; ekki var tilkynnt um tap á ígræddu líffæri meðan á rannsókninni stóð (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með stakt vessaeða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangiomyomatosis, S-LAM)
Öryggi og verkun Rapamune til meðferðar við S-LAM var metið í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn. Í rannsókninni var Rapamune (skammtur aðlagður að 5-15 ng/ml) borið saman við lyfleysu á 12 mánaða meðferðartímabili, og síðan 12 mánaða eftirfylgnitímabili hjá sjúklingum með TSC-LAM eða S-LAM. Áttatíu og níu (89) sjúklingar voru skráðir til þátttöku á 13 rannsóknarsetrum í Bandaríkjunum, Kanada og Japan; 81 sjúklingur var með S-LAM; af þeim var 39 sjúklingum slembiraðað til að fá lyfleysu og 42 sjúklingum til að fá Rapamune. Lykilviðmið fyrir þátttöku var þvingað útöndunarrúmmál mælt í 1 sekúndu (FEV1) $\leq 70\%$ af því sem var spáð í upphafsheimsókninni, eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs. Hjá sjúklingum með S-LAM, voru sjúklingar sem skráðir voru til þátttöku með miðlungi langt genginn lungnasjúkdóm, með grunnildi FEV1 $49,2 \pm 13,6\%$ (meðaltal \pm SD) af spáðu gildi. Aðalendapunktur var munurinn milli hópanna hvað varðar hraða breytinga á FEV1 (hallatala). Á meðferðartímanum hjá sjúklingum með S-LAM var meðalhali \pm SE FEV1 -12 ± 2 ml á mánuði í lyfleysuhópnum og $0,3 \pm 2$ ml á mánuði í Rapamune hópnum ($p<0,0001$). Hreinn munur á meðalbreytingu á FEV1 milli hópa á meðferðartímanum var 152 ml eða u.þ.b. 11% af meðal FEV1 við skráningu.

Samanborið við lyfleysuhópin var sirolimus hópurinn með bata frá grunnildi að 12 mánuðum mælt sem hröð fráblástursgeta (forced vital capacity) (-12 ± 3 á móti 7 ± 3 ml á mánuði, í þessari röð, $p<0,0001$), sermivaxtarþáttur D æðapels (serum vascular endothelial growth factor D, VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ á móti $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml á mánuði, í þessari röð, $p<0,001$) og lífsgæði (Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL] einkunn: $-0,3 \pm 0,2$ á móti $0,4 \pm 0,2$ á mánuði, í þessari röð, $p=0,022$) og virk afkastageta (functional performance) ($-0,009 \pm 0,005$ á móti $0,004 \pm 0,004$ á mánuði, í þessari röð, $p=0,044$). Enginn marktækur munur var milli hópa á þessu tímabili á breytingu á rúmmáli loftmagns eftir að útöndun lýkur (functional residual capacity (FRC)) eftir 6-mínútna göngufjarlægð, getu lungna til að dreifa kolmónoxíði eða einkunn fyrir almenna vellíðan hjá sjúklingum með S-LAM.

Börn

Rapamune var metið í 36 mánaða klínískri samanburðarrannsókn þar sem nýrnaþegar yngri en 18 ára sem taldir voru í mikilli ónæmisfræðilegri áhættu tóku þátt. Var áhættan skilgreind sem saga um eina eða fleiri bráðar hafnanir á ósamgena ígræðslu og/eða ef til staðar var langvarandi ósamgena ígræðslu nýrakvilli sem sást við töku vefjasýnis úr nýrum. Þátttakendur fengu annarsvegar Rapamune (sirolimus markstyrkur 5 til 15 ng/ml) ásamt calcineurin hemli og barksterum og hins vegar ónæmisbælingu fyrir tilstilli calcineurin hemils án Rapamune. Ekki tókst að sýna fram á yfirburði hjá Rapamune hópnum miðað við samanburðarhóp hvað varðar fyrstu einkenni bráða höfnunar staðfest með vefjasýni, tap á ígræddu líffæri eða dauða. Eitt dauðsfall átti sér stað í hvorum hóp. Notkun Rapamune ásamt calcineurin hemlum og barksterum var tengd aukinni hættu á versnun nýrnastarfsemi, breyttum gildum lípíða í sermi (þar með talið en ekki takmarkað við aukningu tríglýceríða og heildarkólesteróls í sermi) og þvagfærasýkingum (sjá kafla 4.8).

Óásættanlega há tíðni PTLD kom fram hjá börnum í klínískri ígræðslurannsókn þegar hæsti skammtur af Rapamune var gefinn börnum og unglingum ásamt hæsta skammti af calcineurin hemlum með basiliximab og barksterum (sjá kafla 4.8).

Í afturvirkri skoðun á blóðtappa í bláæðum lifrar (veno-occlusive disease) hjá sjúklingum sem fengu beinmergseyðandi stofnfrumuígræðslu og notuðu cýklófosfamíð og geislameðferð fyrir allan líkamann, var aukning á tíðni blóðtappa í bláæðum lifrar hjá sjúklingum sem fengu Rapamune, sérstaklega við samtímis notkun metótrexats.

5.2 Lyfjahlvörf

Mikið af almennum upplýsingum um lyfjahlvörf, hafa fengist með athugunum á Rapamune mixtúrunni og eru þær upplýsingar teknar saman fyrst. Upplýsingar sem eiga beint við um töflurnar, eru teknar saman sértaklega í kaflanum „Töflur til inntöku“.

Mixtúra, lausn

Sirolimus frásogast fljótt eftir inntöku Rapamune mixtúrunnar, hámarksstyrkur hjá heilbrigðum einstaklingum næst 1 klst. eftir inntöku einstaks skammts og eftir 2 klst. hjá nýrnaþegum (renal allografts) (í stöðugu ástandi) sem fá endurtekna skammta. Aðgengi sirolimus við samtímis gjöf ciklosporíns (Sandimmun) er u.þ.b. 14%. Við endurtekna gjöf eykst meðalstyrkur sirolimus í blóði u.þ.b. þrefalt. Helmingunartími hjá nýrnaþegum sem hafa náð jafnvægi eftir margfalda skammta var 62 ± 16 klst. Virkur helmingunartími er þrátt fyrir það styttri og meðal stöðug blóðþéttni náðist eftir 5 til 7 daga. Hlutfall blóð- og plasmáþéttni (B/P) = 36 gefur til kynna að sirolimus sé að miklu leyti bundið í blóðfrumum.

Sirolimus er ensímhvarfefni fyrir bæði cytochrom P450 IIIA4 (CYP3A4) og P-glykóprótein. Sirolimus umbrotnar verulega við O-demetyleringu og/eða hydroxyleringu. Sjö helstu umbrotsefnin, þar með talin hydroxyl, demetyl og hydroxydemetyl, eru greinanleg í blóði. Sirolimus er aðalþátturinn í blóði manna og stuðlar að meira en 90% af ónæmisbælingunni. Eftir einstakan skammt af [¹⁴C] merktu sirolimus hjá heilbrigðum einstaklingum, skildist megnið (91,1%) af geislavirkninni út með saur og aðeins lítill hluti (2,2%) skildist út í þvagi.

Í klínískum rannsóknum á Rapamune voru ekki nægilega margir sjúklingar eldri en 65 ára til að ákvarða hvort þeir svara á annan hátt en yngri sjúklingar. Upplýsingar um lágstyrk á sirolimus hjá 35 nýrnaþegum eldri en 65 ára voru svipaðar og hjá fullorðnum (n = 822) frá 18 til 65 ára.

Hjá börnum á aldrinum 5 til 11 ára og 12 til 18 ára sem þurfa blóðskilun (lækkun gaukulsíunarhraða 30% til 50%) var CL/F (leiðrétt fyrir líkamsþyngd) (the mean weight-normalized CL/F) hærrí hjá yngri sjúklingum (580 ml/klst./kg) en hjá eldri sjúklingum (450 ml/klst./kg) samanborðið við fullorðna (287 ml/klst./kg). Mikil dreifing var milli einstaklinga í hverjum aldurshópi.

Þéttni sirolimus var mæld í samanburðarrannsóknum hjá börnum sem fengið höfðu nýrnaígræðslu og voru einnig á ciklosporín og barksterameðferðum. Lágstyrkstakmarkið var 10-20 ng/ml. Við jafnvægi fengu 8 börn á aldrinum 6-11 ára meðalskammta \pm staðalfrávik, $1,75 \pm 0,71$ mg/dag ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg; $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) meðan 14 unglingar á aldrinum 12-18 ára fengu meðalskammta \pm staðalfrávik, $2,79 \pm 1,25$ mg/dag ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg; $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Yngri börnin höfðu hærri CL/F (leiðrétt fyrir líkamsþyngd) (214 ml/klst./kg) miðað við unglिंगana (136 ml/klst./kg). Þessi gögn gefa til kynna að yngri börn gætu þurft hærri skammta, aðlagða líkamsþyngd miðað við unglिंगa og fullorðna til þess að ná fram svipuðum markstyrk. Hins vegar þarf fleiri gögn til þess að hægt sé að staðfesta slíkar skammtaráðleggingar fyrir börn.

Hjá sjúklingum með litla og meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkun A eða B), jukust meðalgildi AUC fyrir sirolimus um 61% og $t_{1/2}$ um 43% og CL/F minnkaði um 33% samanborðið við venjulega heilbrigða einstaklinga. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkun C), jukust meðalgildi AUC um 210% og $t_{1/2}$ fyrir sirolimus um 170% og CL/F minnkaði um 67% samanborðið við venjulega heilbrigða einstaklinga. Þeim mun lengri sem helmingunartíminn er hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þeim mun síðar næst jafnvægi.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Lyfjahvörf sirolimus eru svipuð hjá mismunandi hópum með nýrnastarfsemi frá því að vera eðlileg og upp í það að vera engin (blóðskilunarsjúklingar).

Töflur til inntöku

Aðgengi 0,5 mg taflna er ekki jafngilt aðgengi 1 mg, 2 mg og 5 mg taflna við samanburð á C_{max} . Því skal ekki taka margar 0,5 mg töflur í stað annarra styrkleika.

Hjá heilbrigðum einstaklingum er aðgengi sirolimus eftir einn skammt af töflum um það bil 27 % hærra en fyrir mixtúruna. Meðal C_{max} lækkaði um 35% og meðal t_{max} jókst um 82%. Munur á aðgengi var minna áberandi eftir að lyfjagjöf hafði náð jafnvægi hjá nýrnaþegum og hefur verið sýnt fram á læknisfræðilegt jafngildi í tilviljunarkenndri rannsókn á 477 sjúklingum. Þegar sjúklingur skiptir frá mixtúru yfir í töflur er ráðlagt að gefa sama skammt og að staðfesta sirolimus lágstyrk með því að mæla hann eftir 1-2 vikur, til að athuga hvort hann sé innan ráðlagðra marka. Einnig er ráðlagt að hafa eftirlit með að styrkur sé innan ráðlagðra marka þegar verið er að skipta á milli töflustyrkleika.

Hjá 24 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu Rapamune töflur með fituríkri máltíð jókst C_{max} um 65%, t_{max} um 32% og AUC um 23%. Til að minnka sveiflur á aðgengi er mælt með að Rapamune töflur séu alltaf teknar inn annaðhvort með eða án matar. Greipaldinsafi hefur áhrif á umbrot sem stjórna af CYP3A4 og ætti því að forðast hann.

Styrkur sirolimus er skammtaháður á bilinu 5 til 40 mg, eftir að Rapamune töflur (5 mg) hafa verið gefnar heilbrigðum einstaklingum í stökum skammti.

Í klínískum rannsóknum á Rapamune voru sjúklingar eldri en 65 ára ekki nógu margir til að hægt væri að draga ályktanir um hvort aldraðir muni svara öðruvísi en yngri sjúklingar. Notkun Rapamune taflna hjá 12 nýrnaþegum eldri en 65 ára gaf svipaðar niðurstöður og hjá fullorðnum sjúklingum (n= 167) á aldrinum 18 til 65 ára.

Upphafsméðferð (2-3 mánuðir eftir ígræðslu): Hjá flestum sjúklingum sem fá 6 mg upphafs-skammt af Rapamune töflum og síðan 2 mg sem viðhaldsskammt, verður meðal lágstyrkur sirolimus í blóði fljótt stöðugur og innan æskilegra marka (4-12 ng/ml, mælt með vökvagreiningu). Eftirfarandi gildi fengust fyrir lyfjahvörf sirolimus eftir inntöku á 2 mg á dag af Rapamune töflum ásamt ciklosporín mixtúru (4 tímum fyrir gjöf Rapamune taflna) og barksterum, hjá 13 nýrnaþegum, byggt á upplýsingum sem fengnar voru 1 og 3 mánuðum eftir ígræðslu: $C_{min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ klst.; $AUC_{\tau,ss}$, 230 ± 67 ng.klst./ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/klst./kg (reiknað út frá LC-MS/MS magngreiningar niðurstöðum). Í sömu klínísku rannsókn voru samsvarandi niðurstöður fyrir mixtúruna $C_{min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml; $C_{max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml; $t_{max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ klst.; $AUC_{\tau,ss}$

194 ± 78 ng.klst./ml; CL/F/WT, 173 ± 50 ml/klst./kg. Lágstyrkur sirolimus í blóði, sem var mældur með LC/MS/MS aðferðinni, sýndi marktæka fylgni ($r^2 = 0,85$) við $AUC_{\tau,ss}$.

Samkvæmt mælingum hjá öllum sjúklingum meðan á samtímis meðhöndlun með ciklosporíni stóð, var meðaltal (10, 90 hundraðshlutamörk) lágstyrks (sem vökvagreiningargildi) $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 til 13 ng/ml) og dagsskammts $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5 til 2,7 mg) (sjá kafla 4.2).

Viðhaldsmeðferð: Frá 3 til 12 mánuðum eftir að ciklosporín gjöf var hætt var meðaltal (10, 90 hundraðshlutamörk) lágstyrks (sem vökvagreiningargildi) $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 til 24 ng/ml) og dagsskammts $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 til 13,6 mg) (sjá kafla 4.2). Þess vegna var skammtur sirolimus um það bil fjórum sinnum hærri, til að leiðrétta bæði fyrir því að ekki eru lengur milliverkanir við ciklosporín (tvöföld aukning) og þörf á ónæmisbælingu eykst þegar notkun ciklosporíns er hætt (tvöföld aukning).

Vessaæða- og sléttvöðvaæxlagar (lymphangioliomyomatosis, LAM)

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með LAM var miðgildi lágþéttni sirolimus í heilblóði 6,8 ng/ml (millifjórðungsbil 4,6 til 9,0 ng/ml; n=37) eftir að hafa fengið sirolimus töflur í 3 vikur í skömmtum með 2 mg/dag. Með eftirliti með þéttni (ákjósanlegur þéttni 5 til 15 ng/ml) var miðgildi þéttni sirolimus í lok 12 mánaða meðferðartíma 6,8 ng/ml (millifjórðungsbil 5,9 til 8,9 ng/ml; n=37).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum, en sáust hjá dýrum við skammta sem eru svipaðir meðferðarskömmtum og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun, voru sem hér segir: frymisbólur á briseyjafrumum, hrörnun í eistapíplum, sáramyndanir í maga og þörmum, beinbrot og beinbris (bone calluses), blóðfrumumyndun í lifur og lungna fosfolípidósa.

Sirolimus olli ekki stökkbreytingum í *in vitro* víxluðum stökkbreytimælingum í bakteríum, í Kínahamsturs eggfrumu litningafrávikamælingu, í músa eitlafrumu stökkbreytimælingu eða í *in vivo* músa micronucleus mælingu.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum sem framkvæmdar voru á músum og rottum sýndu fram á aukningu á eitlaæxlum (karl- og kvenkyns mýs), lifrarfrumu kirtlaæxli og þekjuvefskrabbamein (karlkyns mýs) og kyningahvítblæði (kvenkyns mýs). Þekkt er að búast má við meinsemdum (eitlaæxli) af völdum ónæmisbælandi efna og í einstaka tilfellum hefur verið tilkynnt um þær hjá sjúklingum. Í músum varð vart við aukningu á langvarandi sárum á húð. Breytingarnar gætu tengst langvarandi ónæmisbælingu. Millifrumueista kirtlaæxli í rottum benda til tegundarháðs svars við gulbúshormóni og er talið hafa takmarkaða klíniska þýðingu.

Í frjósemisrannsóknum varð vart við minni frjósemi hjá karlkyns rottum. Tilkynnt var um að hluta afturkræfa minnkun á sæðismyndun í 13 vikna rottutilraun. Í ljós kom minnkun á þunga eistna og/eða sáramyndun í vefjum (t.d. rýrnun á tubular og tubular giant cells) í rottu og aparannsókn. Í rottum olli sirolimus föstureitrun sem kom fram sem aukin dánartíðni og minnkun á fösturþunga (samfara seinkun á beinmyndun í beinagrind) (sjá kafla 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósa mónóhýdrat
Makrogól
Magnesíum sterat
Talkúm

Töfluhúð:

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur

Makrogól

Glýceról mónóoleat

Lyfjaglans (shellac)

Kalsíum sulfat

Örkristallaður sellulósi

Súkrósi

Títan tvíoxíð

Gult járnnoxíð (E172)

Brúnt járnnoxíð (E172)

Pólóxamer 188

α -tócoferol

Póvidon

Karnauba vax

Prentblek (shellac, rautt járnnoxíð, própýlenglýkól, ammóníumhýdroxíð, simetikón)

Rapamune 1 mg húðaðar töflur

Makrogól

Glýceról mónóoleat

Lyfjaglans (shellac)

Kalsíum sulfat

Örkristallaður sellulósi

Súkrósi

Títan tvíoxíð

Pólóxamer 188

α -tócoferol

Póvidon

Karnauba vax

Prentblek (shellac, rautt járnnoxíð, própýlenglýkól, ammóníumhýdroxíð, simetikón)

Rapamune 2 mg húðaðar töflur

Makrogól

Glýceról mónóoleat

Lyfjaglans (shellac)

Kalsíum sulfat

Örkristallaður sellulósi

Súkrósi

Títan tvíoxíð

Gult járnnoxíð (E172)

Brúnt járnnoxíð (E172)

Pólóxamer 188

α -tócoferol

Póvidon

Karnauba vax

Prentblek (shellac, rautt járnnoxíð, própýlenglýkól, ammóníumhýdroxíð, simetikón)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur
2 ár.

Rapamune 1 mg húðaðar töflur
3 ár.

Rapamune 2 mg húðaðar töflur
3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið þynnupakkningarnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glært pólyvínýklóríð (PVC)/pólýethýlen(PE)/pólýklóríðflúoroethýlen (Aclar), álþynnupakkning með 30 og 100 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

Rapamune 1 mg húðaðar töflur
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg húðaðar töflur
EU/1/01/171/009-010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. mars 2001

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. mars 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ER ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Rapamune 1 mg/ml mixtúra, lausn:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Bretland

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

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur, Rapamune 1 mg húðaðar töflur, Rapamune 2 mg húðaðar töflur:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge, Co. Kildare
Írland

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
TEXTI Á 60 ml YTRI UMBÚÐIR (INNIHALDA SPRAUTUR/FLÖSKU Í UMBÚÐUM)**

1. HEITI LYFS

Rapamune 1 mg/ml mixtúra, lausn
sirolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af Rapamune inniheldur 1 mg sirolimus.
Hver 60 ml flaska af Rapamune inniheldur 60 mg sirolimus

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: etanól, soja fitusýrur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn

1 flaska
30 skammtasprautur
1 millistykki fyrir sprautu
1 kassi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Geymið í upprunalegri flösku til varnar gegn ljósi.

Notist innan 30 daga eftir að flaskan hefur verið opnuð.

Notið innan 24 klst. eftir áfyllingu á skammtasprautu.

Nota skal lausnina strax eftir þynningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ,
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/171/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rapamune 1 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

INNRI UMBÚÐIR: 60 ml FLASKA

1. HEITI LYFS

Rapamune 1 mg/ml mixtúra, lausn
sirolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af Rapamune inniheldur 1 mg sirolimus.
Hver 60 ml flaska af Rapamune inniheldur 60 mg sirolimus.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: etanól, soja fitusýrur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn
60 ml flaska

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið í upprunalegri flösku til varnar gegn ljósi.

Notist innan 30 daga eftir að flaskan hefur verið opnuð.

Notið innan 24 klst. eftir áfyllingu á skammtasprautu.

Nota skal lausnina strax eftir þynningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/171/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

FLÖSKUMIÐI: 60 ml FLASKA

1. HEITI LYFS

Rapamune 1 mg/ml mixtúra, lausn
sirolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af Rapamune inniheldur 1 mg sirolimus.
Hver 60 ml flaska af Rapamune inniheldur 60 mg sirolimus.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: etanól, soja fitusýrur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 ml mixtúra, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Dagsetning opnunar

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið í upprunalegri flösku til varnar gegn ljósi.

Notist innan 30 daga eftir að flaskan hefur verið opnuð.

Notið innan 24 klst. eftir áfyllingu á skammtasprautu

Nota skal lausnina strax eftir þynningu

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/171/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR – 30 TÖFLU OG 100 TÖFLU PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur
sirolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver húðuð tafla inniheldur 0,5 mg sirolimus.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: laktósa mónóhýdrat, súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 húðaðar töflur
100 húðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Má ekki mylja, tyggja eða skipta.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rapamune 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Rapamune 0,5 mg töflur
sirolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Ltd

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI UMBÚÐIR – 30 TÖFLU OG 100 TÖFLU PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Rapamune 1 mg húðaðar töflur
sirolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver húðuð tafla inniheldur 1 mg sirolimus.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: laktósu mónóhýdrat, súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 húðaðar töflur
100 húðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Má ekki mylja, tyggja eða skipta
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rapamune 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Rapamune 1 mg töflur
sirolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Ltd

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
UMBÚÐIR - PAKKINGASTÆRÐIR 30 OG 100 TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Rapamune 2 mg húðaðar töflur
sirolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver húðuð tafla inniheldur 2 mg sirolimus.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: laktósu mónóhýdrat, súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 húðaðar töflur
100 húðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Má ekki mylja, tyggja eða skipta
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rapamune 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Rapamune 2 mg töflur
sirolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Ltd

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rapamune 1 mg/ml lausn til inntöku sirolimus

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Rapamune og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rapamune
3. Hvernig nota á Rapamune
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rapamune
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rapamune og við hverju það er notað

Rapamune inniheldur virka efnið sirolimus sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Það hjálpar til við að stjórna ónæmiskerfi líkamans eftir nýrnaígræðslu.

Rapamune er notað hjá fullorðnum til þess að hindra að líkaminn hafni ígræddu nýra og er venjulega notað með öðrum ónæmisbælandi lyfjum sem heita barksterar og í byrjun (fyrstu 2 til 3 mánuðina) með ciklosporíni.

Rapamune er einnig notað við meðferð sjúklinga með stakt vessaða- og sléttvöðvaæxlagar (sporadic lymphangioliomyomatosis, S-LAM) með miðlungi alvarlegan lungnasjúkdóm eða versnandi lungnastarfemi. S-LAM er sjaldgæfur ágengur lungnasjúkdómur sem hefur fyrst og fremst áhrif á konur á barneignaraldri. Algengasta einkenni LAM er mæði.

2. Áður en byrjað er að nota Rapamune

Ekki má nota Rapamune:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sirolimus eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir hnetum eða soja.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rapamune er notað.

- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða hefur haft sjúkdóm sem gæti hafa haft áhrif á lifrina átt þú að láta lækninn vita, þar sem þetta gæti haft áhrif á þann skammt af Rapamune sem þú átt að fá og orðið til þess að taka þurfi frekari blóðsýni.
- Eins og önnur ónæmisbælandi lyf getur Rapamune dregið úr hæfni líkamans til að berjast við sýkingar og geta aukið hættu á krabbameini í eitlum og húð.
- Ef líkamsþyngdarstuðull (BMI) þinn er hærri en 30 kg/m², getur verið aukin hættu á óeðlilegum

sáragróanda.

- Ef talið er að þú sért í aukinni hættu á nýrna höfnun, svo sem vegna fyrri ígræðslu sem mistókst vegna höfnunar.

Læknir mun taka blóðprufur til að mæla Rapamune styrk í blóði. Einnig mun læknir mæla nýrnastarfsemi, magn blóðfitu (kólesteról og/eða þríglýseríð) og e.t.v. einnig lifrarástærsemi á meðan Rapamune meðferð stendur.

Vegna aukinnar hættu á húðkrabbameini skal takmarka veru í sólarljósi og útfjólubláu ljósi með því að hylja líkamann með fötum og nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

Börn og unglingar

Takmörkuð reynsla er af notkun Rapamune hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri. Ekki er mælt með notkun Rapamune hjá þessum sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Rapamune

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Rapamune og því þarf hugsanlega að aðlaga Rapamune skammta. Sérstaklega átt þú að láta lækni eða lyfjafræðing vita ef þú ert að taka eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- Önnur ónæmisbælandi lyf.
- Sýkla- eða sveppalyf sem eru notuð við sýkingum t.d. klaritrómýcín, erýtrómýcín, telithromýcín, tróleandómýcín, rifabútín, klótrímasól, flúkónasól, ítrakónasól. Ekki er mælt með að Rapamune sé tekið með rifampicíni, ketókónasól eða vórikónasól.
- Lyf við háum blóðþrýstingi eða lyf við hjartasjúkdómum þar með talið nicardipín, verapamíl og díltíasem.
- Flogaveikilyf þar með talið karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtóín.
- Lyf sem notuð eru við meðhöndlun á magasári eða öðrum sjúkdómum í meltingarvegi eins og cisapríð, címetidín, metóklópramíð.
- Brómókriptín (notað við meðhöndlun á Parkinsons sjúkdómi og ýmsum hormónatruflunum), danasól (notað við meðhöndlun kvensjúkdóma) eða próteasahemla (t.d. við HIV og lifrabólgu C, eins og ritanovír, indinavír, boveprevír og telalprevír).
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Notkun á lifandi bóluefnum á að forðast meðan meðhöndlun með Rapamune stendur. Áður en bólusetning á sér stað á að láta lækninn eða lyfjafræðing vita um notkun Rapamune.

Notkun á Rapamune getur leitt til hækkaðra gilda kólesteróls og þríglýseríða (blóðfitu) í blóði, sem nauðsynlegt getur verið að meðhöndla. Lyf sem þekkt eru sem „statín“ og „fibröt“ og notuð eru við hækkuðu kólesteróli og þríglýseríðum hafa verið tengd aukinni hættu á rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis). Láttu lækninn vita ef þú tekur inn blóðfitulækkandi lyf.

Samsett notkun Rapamune og ACE (angiotensín-converting enzyme) hemla (lyfjaflokkur notaður til að lækka blóðþrýsting) getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækninn vita ef þú ert að taka eitthvert þessara lyfja.

Notkun Rapamune með mat eða drykk

Rapamune á alltaf að taka inn á sama hátt, annaðhvort með eða án matar. Ef þú kýst að taka Rapamune með mat, áttu alltaf að taka það með mat. Ef þú vilt heldur taka Rapamune án matar, áttu alltaf að taka það án matar. Matur getur haft áhrif á hversu mikið magn af lyfínu kemst inn í blóðrásina og ef lyfið er alltaf tekið inn á sama hátt, verða blóðgildi Rapamune stöðugri.

Rapamune á ekki að taka með greipaldinsafa.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Rapamune á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan þú ert á Rapamune og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur. Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Rapamune berst í brjóstamjólk. Konur sem taka Rapamune eiga ekki að vera með barn á brjósti.

Léleg sæðismyndun hefur tengst notkun Rapamune, en hún verður venjulega aftur eðlileg eftir að notkun er hætt.

Akstur og notkun véla

Þó ekki sé búist við að Rapamune meðhöndlun hafi áhrif á hæfni til aksturs, skalt þú ráðfæra þig við lækni, ef þú hefur einhverjar áhyggjur.

Rapamune inniheldur etanól (alkóhól)

Rapamune inniheldur allt að 2,5% etanól (alkóhól) miðað við heildarrúmmál. 6 mg upphafsskammtur inniheldur allt að 150 mg af alkóhóli sem samsvarar 3 ml af bjór eða 1,25 ml af léttvíni. Slíkt magn alkóhóls getur verið skaðlegt fyrir alkóhólista, svo og barnshafandi konur og konur með barn á brjósti, börn og áhættuhópa eins og sjúklinga með lifrarsjúkdóm eða flogaveiki. Alkóhól getur breytt eða aukið verkun annarra lyfja.

4 mg eða lægri viðhaldsskammtur inniheldur lítið magn etanóls (100 mg eða minna) sem ólíklegt er að geti valdið skaða.

3. Hvernig nota á Rapamune

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknir ákveður nákvæma skammtastærð og hversu oft þú átt að taka lyfið. Fylgdu nákvæmlega fyrirmælum læknisins og breyttu aldrei skammtastærðum.

Rapamune er eingöngu ætlað til inntöku. Láttu lækningurinn vita ef þú átt í vandræðum með að taka mixtúruna.

Rapamune á alltaf að taka inn á sama hátt, annaðhvort með eða án matar.

Nýrnaígræðsla

Lækningurinn gefur 6 mg upphafsskammt eins fljótt og hægt er eftir sjálfa nýrnaígræðsluna. Eftir það þarft þú að taka 2 mg af Rapamune á hverjum degi, þar til lækningurinn gefur fyrirmæli um annað. Aðlaga þarf skammtinn eftir magni af Rapamune í blóði. Lækningurinn þarf að taka blóðprufur til að mæla styrk Rapamune.

Ef þú tekur líka ciklosporín, þá verður þú að taka þessi tvö lyf með um það bil 4 klst. millibili.

Mælt er með því að Rapamune sé fyrst notað ásamt ciklosporíni og barksterum. Að 3 mánuðum liðnum getur verið að lækningurinn hætti að gefa Rapamune eða ciklosporín þar sem ekki er ráðlagt að þessi lyf séu tekin saman að þessum tíma liðnum.

Stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangioliomyomatosis, S-LAM)

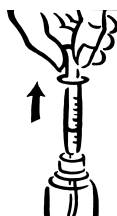
Læknirinn mun gefa þér 2 mg af Rapamune á hverjum degi þar til þú færð önnur fyrirmæli frá læknum. Skammturinn verður aðlagður, allt eftir því hver þéttni Rapamune er í blóðinu. Læknirinn þarf að taka blóðprufur til að mæla þéttni Rapamune.

Leiðbeiningar um hvernig Rapamune er þynnt

1. Fjarlægðu öryggislokið af flöskunni með því að þrýsta á flipana á lokinu og snúa því. Þrýstu millistykkinu fyrir sprautuna ofan í flöskuna þar til það er í sömu hæð og efsti hluti flöskunnar. Ekki fjarlægja millistykkið eftir að það hefur verið sett á flöskustútinn.



2. Hafðu sprautustimpilinn alveg niðri og settu eina af sprautunum í millistykkið.



3. Dragðu upp það magn sem læknir hefur fyrirskrifað af Rapamune mixtúru, lausn til inntöku með því að draga varlega út sprautustimpilinn eða þar til botninn á svörtu línunni á sprautustimplinum ber saman við rétt merki á sprautunni. Flaskan á að vera upprétt meðan verið er að draga upp lausnina. Ef loftbólur myndast í sprautunni meðan þú dregur upp skammtinn, skaltu tæma sprautuna aftur í flöskuna og draga aftur upp í hana.



4. Þér gæti hafa verið ráðlagt að taka inn Rapamune mixtúru, lausn til inntöku á ákveðnum tíma dagsins. Ef þú nauðsynlega þarft að taka lyfið með þér, fylltu þá sprautuna með skammtinum og settu þá tappa á skammtasprautuna – tappinn á að smella í. Settu sprautuna í öskjuna sem fylgir með. Lyfið geymist í sprautunni við stofuhita (ekki hærra en 25°C) eða í kæli og það á að notast innan 24 klst.



5. Tæmdu innihald skammtasprautunnar í að minnsta kosti 60 ml af vatni eða appelsínusafa: Hrærðu vandlega í 1 mínútu og drekktu lausnina strax. Fylltu glasið aftur með a.m.k. 120 ml af vatni eða appelsínusafa, hrærðu vandlega og drekktu strax. Ekki ætti að nota neina aðra vökva, þar með talið greipaldinsafa, til þynningar. Skammtasprautuna og tappann á aðeins að nota einu sinni og farga síðan.



Við geymslu í kæli getur myndast ský í lausninni. Ef þetta gerist, þá skalt þú einfaldlega setja Rapamune mixtúru, lausn til inntöku í stofuhita og hrista hana varlega. Skýmyndunin hefur engin áhrif á gæði Rapamune.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir

Ef þú hefur tekið inn stærri skammta af lyfinu en lækni hefur gefið fyrirmæli um ættir þú að hafa samband við lækni eða fara á næstu bráðamóttöku eins fljótt og auðið er. Taktu alltaf með þér merktar umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að taka Rapamune

Ef þú gleymir að taka Rapamune skaltu taka það um leið og þú manst eftir því, en þó 4 klst. fyrir næsta skammt af ciklosporín. Haltu síðan áfram að nota lyfið skv. fyrirmælum læknis. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu alltaf Rapamune og ciklosporín með u.þ.b. 4 klst. millibili. Ef þú gleymir alfarið einum skammti skaltu ráðfæra þig við lækni.

Ef hætt er að nota Rapamune

Ekki hætta að taka Rapamune nema samkvæmt fyrirmælum læknisins því annars áttu á hættu að missa ígrædda líffærið.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð

Ef þú færð einkenni eins og bólgið andlit, tungu og/eða kok og/eða öndunarörðugleika (ofsabjúgur) eða húðsjúkdóm þar sem húðin flagnar af (skinnflagningsbólgu), skaltu **samstundis hafa samband við lækinn**. Þetta geta verið einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Nýrnaskemmdir með fækkun blóðkorna (blóðflagnafæðarpurpuri/þvageitrunarblóðlýsa)

Þegar Rapamune er tekið inn ásamt lyfjum sem kölluð eru calcineurin hemlar (ciklosporín eða tacrolimus), getur lyfið aukið hættu á nýrnaskemmdum með fækkun blóðflagna og fækkun rauðra blóðkorna, með eða án útbrot (blóðflagnafæðarpurpuri/þvageitrunarblóðlýsa).

Ef þú færð einkenni eins og marbletti eða útbrot, breytingar á þvagi eða breytingar á hegðun eða einhver önnur alvarleg, óvenjuleg eða langvarandi einkenni, hafðu samband við lækinn.

Sýkingar

Rapamune veikir varnir líkamans. Vegna þessa er líkaminn ekki eins vel í stakk búinn og venjulega að verjast sýkingum. Þegar Rapamune er notað geta því komið upp fleiri sýkingar en venjulega svo sem sýking í húð, munni, maga og þörmum, lungum og þvagrás (sjá lista hér aftar). Hafðu samband við lækinn ef þú færð einkenni sem eru alvarleg, óvenjuleg eða langvarandi.

Tíðni aukaverkana

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- Vökvasöfnun í kringum nýrun
- Bólgur í líkamanum, þ.m.t. á höndum og fótum
- Verkur
- Sótthiti
- Höfuðverkur
- Hækkaður blóðþrýstingur
- Kviðverkur, niðurgangur, hægðatregða, ógleði
- Fækkun á rauðum blóðkornum, blóðflagnafæð
- Aukin blóðfita (kólesteról og/eða þríglýseríðar), blóðsykurshækkun, kalíumbrestur; blóðfosfatskortur, hækkun á laktat dehydrogenasa í blóði, hækkun á kreatíníni í blóði
- Liðverkir
- Þrymlabólur
- Þvagrásarsýking
- Lungnabólga og aðrar bakteríu-, veiru-, og sveppasýkingar
- Fækkun blóðfrumna sem berjast gegn sýkingu (hvít blóðkorn)
- Sykursýki
- Óeðlileg lifrarpróf; hækkuð AST og/eða hækkuð ALT lifrarendím
- Útbrot
- Aukið prótein í þvagi
- Tíðakvillar (þ.m.t. engar, fátíðar eða miklar blæðingar)
- Hægur gróandi (í þessu getur falist að skurðsár opnast og saumar gliðna)
- Hraður hjartsláttur
- Almenn tilhneiging til vökvasöfnunar í mismunandi vefjum.

Algengar: geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 notendum

- Sýkingar (þar með taldar lífshættulegar sýkingar)
- Blóðtappar í fótum
- Blóðtappar í lungum
- Munnsár
- Vökvasöfnun í kvið
- Nýrnaskemmdir með blóðflagnafæð og lækkun á rauðum blóðkornum, með eða án útbrot (þvageitrunarblóðlýsa)
- Lág gildi ákveðinna hvítra blóðkorna sem kallaðir eru daufkyrningar
- Rýrnun beina
- Sýking sem leitt getur til skemmda á lungum, vökvi í kringum lungun
- Blóðnasir
- Húðkrabbamein
- Nýrnasýking
- Blöðrur á eggjastokkum
- Vökvasöfnun í gollurshúsi (í pokanum sem umlykur hjartað), sem í sumum tilfellum getur dregið úr hæfni hjartans til að dæla blóði
- Brisbólga

- Ofnæmisviðbrögð
- Ristill
- Sýking af völdum cytómegalóveiru.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum

- Krabbamein í eitlum (eítílfrumukrabbamein/ eitlaæxli eftir ígræðslu), fækkun á rauðkornum, hvítkornum og blóðflögum
- Blæðing frá lungum
- Prótein í þvagi, stundum alvarlegt og tengt aukaverkunum svo sem þrota
- Örvefjarmyndun í nýrum sem getur skert nýrnastarfsemi
- Of mikil vökvasöfnun í vefjum vegna óreglulegrar eitlastarfsemi
- Fækkun blóðflagna, með eða án útbrot (blóðflagnafæðarpurpuri)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta valdið flögnun í húð
- Berkjar
- Sýking af völdum Epstein-Barr veiru
- Niðurgangur vegna *Clostridium difficile* smits
- Alvarlegar lifrarskemmdir.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- Próteinuppsöfnun í lungnablöðrum sem getur haft áhrif á öndun
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta haft áhrif á æðar (sjá málsgrein frammar um ofnæmisviðbrögð).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- Afturkræft aftara heilakvilla-heilkenni (PRES), alvarlegt taugaheilkenni sem hefur eftirtalin einkenni: höfuðverkur, ógleði, uppköst, ruglun, krampar og sjóntap. Hafið samband við lækni ef einhver þessara einkenna koma fram samtímis.

S-LAM sjúklingar fengu svipaðar aukaverkanir og þær sem koma fram hjá nýrnaþegum, auk þyngdartaps, sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rapamune

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið Rapamune mixtúru, lausn til inntöku í upprunalegri flösku til að verja hana gegn ljósi.

Þegar flaskan hefur verið opnuð á að geyma hana í kæli og nota hana innan 30 daga. Ef nauðsyn krefur má geyma flöskuna við stofuhita upp að 25°C í stuttan tíma, en ekki lengur en 24 tíma.

Þegar skammtasprautan hefur verið fyllt með Rapamune mixtúru, lausn, skal geyma hana við herbergishita, en ekki hærri hita en 25°C, að hámarki í 24 klst.

Þegar innihald skammtasprautunnar hefur verið þynnt með vatni eða appelsínusafa, skal drekka blönduna strax.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rapamune inniheldur

Virka innihaldsefnið er sirolimus. Hver ml af Rapamune mixtúru, lausn inniheldur 1 mg af sirolimus.

Önnur innihaldsefni eru:

Pólýsorbit 80 (E433) og fosfal 50 PG (fosfatidýlkólin, própýlen glýkól, mónó-og díglyseríðar, etanól, soja fítusýrur og askorbýl palmitat).

Lýsing á útliti Rapamune og pakkningastærðir

Rapamune mixtúra, lausn er ljósgul eða gul lausn í 60 ml flöskum.

Hver pakki inniheldur eina flösku (gulbrúnt gler) sem inniheldur 60 ml af Rapamune lausn, eitt millistykki fyrir sprautu, 30 skammtasprautur (gulbrúnt plast) og einn kassa fyrir sprautu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Bretland

Framleiðandi:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Bretland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Česká Republika
Pfizer PFE, 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
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur
Rapamune 1 mg húðaðar töflur
Rapamune 2 mg húðaðar töflur
sirolimus

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rapamune og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rapamune
3. Hvernig nota á Rapamune
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rapamune
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rapamune og við hverju það er notað

Rapamune inniheldur virka efnið sirolimus sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Það hjálpar til við að stjórna ónæmiskerfi líkamans eftir nýrnaígræðslu.

Rapamune er notað hjá fullorðnum til þess að hindra að líkami þinn hafni ígræddu nýra og er venjulega notað með öðrum ónæmisbælandi lyfjum sem heita barksterar og í byrjun (fyrstu 2 til 3 mánuðina) með ciklosporíni.

Rapamune er einnig notað við meðferð sjúklinga með stakt vessaða- og sléttvöðvaæxlagar (sporadic lymphangioliomyomatosis, S-LAM) með miðlungi alvarlegan lungnasjúkdóm eða versnandi lungnastarfemi. S-LAM er sjaldgæfur ágengur lungnasjúkdómur sem hefur fyrst og fremst áhrif á konur á barneignaraldri. Algengasta einkenni LAM er mæði.

2. Áður en byrjað er að nota Rapamune

Ekki má nota Rapamune:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sirolimus eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rapamune er notað.

- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða hefur haft sjúkdóm sem gæti hafa haft áhrif á lifrina átt þú að láta lækinn vita, þar sem þetta gæti haft áhrif á þann skammt af Rapamune sem þú átt að fá og orðið til þess að taka þurfi frekari blóðsýni.
- Eins og önnur ónæmisbælandi lyf getur Rapamune dregið úr hæfni líkamans til að berjast við sýkingar og geta aukið hættu á krabbameini í eitlum og húð.

- Ef líkamsþyngdarstuðull (BMI) þinn er hærri en 30 kg/m², getur verið aukin hættu á óeðlilegum sárgróanda.
- Ef talið er að þú sért í aukinni hættu á nýrna höfnun, svo sem vegna fyrri ígræðslu sem mistókst vegna höfnunar.

Læknir mun taka blóðprufur til að mæla Rapamune styrk í blóði. Einnig mun læknir mæla nýrnastarfsemi, magn blóðfitu (kólesteról og/eða þríglýseríð) og e.t.v. einnig lifrarástærsemi á meðan Rapamune meðferð stendur.

Vegna aukinnar hættu á húðkrabbameini skal takmarka veru í sólarljósi og útfjólubláu ljósi með því að hylja líkamann með fötum og nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

Börn og unglingar

Takmörkuð reynsla er af notkun Rapamune hjá börnum og unglungum undir 18 ára aldri. Ekki er mælt með notkun Rapamune hjá þessum sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Rapamune

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Rapamune og því þarf hugsanlega að aðlaga Rapamune skammta. Sérstaklega átt þú að láta lækni eða lyfjafræðing vita ef þú ert að taka eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- Önnur ónæmisbælandi lyf.
- Sýkla- eða sveppalyf sem eru notuð við sýkingum t.d. klaritrómýcín, erýtrómýcín, telithromýcín, tróleandómýcín, rifabútín, klótrímasól, flúkónasól, ítrakónasól. Ekki er mælt með að Rapamune sé tekið með rifampicíni, ketókónasól eða voríkónasól.
- Lyf við háum blóðþrýstingi eða lyf við hjartasjúkdómum þar með talið nicardipín, verapamíl og díltíasem.
- Flogaveikilyf þar með talið karbamasepín, fenóbarbital, fenýtóín.
- Lyf sem notuð eru við meðhöndlun á magasári eða öðrum sjúkdómum í meltingarvegi eins og cisapríð, címetidín, metóklópramíð.
- Brómókríptín (notað við meðhöndlun á Parkinsons sjúkdómi og ýmsum hormónatruflunum), danasól (notað við meðhöndlun kvensjúkdóma) eða próteasahemla (t.d. við HIV og lifrabólgu C, eins og ritanovír, indinavír, boveprevír og telalprevír).
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Notkun á lifandi bóluefnum á að forðast meðan meðhöndlun með Rapamune stendur. Áður en bólusetning á sér stað á að láta lækninn eða lyfjafræðing vita um notkun Rapamune.

Notkun á Rapamune getur leitt til hækkaðra gilda kólesteróls og þríglýseríða (blóðfitu) í blóði, sem nauðsynlegt getur verið að meðhöndla. Lyf sem þekkt eru sem „statín“ og „fibröt“ og notuð eru við hækkuðu kólesteróli og þríglýseríðum hafa verið tengd aukinni hættu á rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis). Láttu lækninn vita ef þú tekur inn blóðfitulækkandi lyf.

Samsett notkun Rapamune og ACE (angiotensín-converting enzyme) hemla (lyfjaflokkur notaður til að lækka blóðþrýsting) getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækninn vita ef þú ert að taka eitthvert þessara lyfja.

Notkun Rapamune með mat eða drykk

Rapamune á alltaf að taka inn á sama hátt, annaðhvort með eða án matar. Ef þú kýst að taka Rapamune með mat, áttu alltaf að taka það með mat. Ef þú vilt heldur taka Rapamune án matar, áttu alltaf að taka það án matar. Matur getur haft áhrif á hversu mikið magn af lyfinu kemst inn í blóðrásina og ef lyfið er alltaf tekið inn á sama hátt, verða blóðgildi Rapamune stöðugri.

Rapamune á ekki að taka með greipaldinsafa.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Rapamune á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan þú ert á Rapamune og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Rapamune berst í brjóstamjólk. Konur sem taka Rapamune eiga ekki að vera með barn á brjósti.

Léleg sæðismyndun hefur tengst notkun Rapamune, en hún verður venjulega aftur eðlileg eftir að notkun er hætt.

Akstur og notkun véla

Þó ekki sé búist við að Rapamune meðhöndlun hafi áhrif á hæfni til aksturs, skalt þú ráðfæra þig við lækni, ef þú hefur einhverjar áhyggjur.

Rapamune inniheldur laktósa og súkrósa

Rapamune inniheldur 86,4 mg laktósa og allt að 215,8 mg súkrósa. Ef þú hefur fengið þær upplýsingar hjá lækni að þú sért með óþol fyrir ákveðnum sykrum, hafðu þá samband við lækinn áður en þú byrjar að taka þetta lyf.

3. Hvernig nota á Rapamune

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn eða lyfjafræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Rapamune er eingöngu ætlað til inntöku. Ekki má mylja, tyggja eða skipta töflunum. Láttu lækinn vita ef þú átt í vandræðum með að taka töflurnar.

Ekki má nota margar 0,5 mg töflur í stað 1 mg eða 2 mg taflna þar sem mismunandi styrkleikar eru ekki jafngildir.

Rapamune á alltaf að taka inn á sama hátt, annaðhvort með eða án matar.

Nýrnaígræðsla

Læknir ákveður nákvæma skammtastærð og hversu oft þú átt að taka lyfið. Fylgdu nákvæmlega fyrirmælum læknisins og breyttu aldrei skammtastærðum.

Læknirinn gefur þér 6 mg upphafsskammt eins fljótt og hægt er eftir sjálfa nýrnaígræðsluna. Eftir það þarft þú að taka 2 mg af Rapamune á hverjum degi, þar til læknirinn gefur fyrirmæli um annað. Aðlaga þarf skammtinn eftir magni af Rapamune í blóði. Læknirinn þarf að taka blóðprufur til að mæla styrk Rapamune.

Ef þú tekur líka ciklosporín, þá verður þú að taka þessi tvö lyf með um það bil 4 klst. millibili.

Mælt er með því að Rapamune sé fyrst notað ásamt ciclosporíni og barksterum. Að 3 mánuðum liðnum getur verið að læknirinn hætti að gefa Rapamune eða ciclosporín þar sem ekki er ráðlagt að þessi lyf séu tekin saman að þessum tíma liðnum.

Stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangiomyomatosis, S-LAM)

Læknirinn mun gefa þér 2 mg af Rapamune á hverjum degi þar til þú færð önnur fyrirmæli frá lækninum. Skammturinn verður aðlagður, allt eftir því hver styrkur Rapamune er í blóðinu. Læknirinn þarf að taka blóðprufur til að mæla styrk Rapamune.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir

Ef þú hefur tekið inn stærri skammta af lyfinu en læknir hefur gefið fyrirmæli um, ættir þú að hafa samband við lækni eða fara á næstu bráðamóttöku eins fljótt og auðið er. Taktu alltaf með þér merktar umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að taka Rapamune

Ef þú gleymir að taka Rapamune skaltu taka það um leið og þú manst eftir því, en þó 4 klst. fyrir næsta skammt af ciklosporín. Haltu síðan áfram að nota lyfið skv. fyrirmælum læknis. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu alltaf Rapamune og ciklosporín með u.þ.b. 4 klst. millibili. Ef þú gleymir alfarið einum skammti skaltu ráðfæra þig við lækni.

Ef hætt er að nota Rapamune

Ekki hætta að taka Rapamune nema samkvæmt fyrirmælum læknisins því annars áttu á hættu að missa ígrædda líffærið.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð

Ef þú færð einkenni eins og bólgið andlit, tungu og/eða kok og/eða öndunarörðugleika (ofsabjúgur) eða húðsjúkdóm þar sem húðin flagnar af (skinnflagningsbólgu), skaltu **samstundis hafa samband við lækninn**. Þetta geta verið einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Nýrnaskemmdir með fækkun blóðkorna (blóðflagnafæðarpurpuri/þvageitrunarblóðlýsa)

Þegar Rapamune er tekið inn ásamt lyfjum sem kölluð eru calcineurin hemlar (ciklósporín eða tacrolimus), getur lyfið aukið hættu á nýrnaskemmdum með fækkun blóðflagna og fækkun rauðra blóðkorna, með eða án útbrot (blóðflagnafæðarpurpuri/þvageitrunarblóðlýsa).

Ef þú færð einkenni eins og marbletti eða útbrot, breytingar á þvagi eða breytingar á hegðun eða einhver önnur alvarleg, óvenjuleg eða langvarandi einkenni, hafðu samband við lækninn.

Sýkingar

Rapamune veikir varnir líkamans. Vegna þessa er líkaminn ekki eins vel í stakk búinn og venjulega að verjast sýkingum. Þegar Rapamune er notað geta því komið upp fleiri sýkingar en venjulega svo sem sýking í húð, munn, maga og þörmum, lungum og þvagrás (sjá lista hér aftar). Hafðu samband við lækninn ef þú færð einkenni sem eru alvarleg, óvenjuleg eða langvarandi.

Tíðni aukaverkana

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- Vökvasöfnun í kringum nýrun
- Bólgur í líkamanum, þ.m.t. á höndum og fótum
- Verkur
- Sótthiti
- Höfuðverkur
- Hækkaður blóðþrýstingur
- Kviðverkur, niðurgangur, hægðatregða, ógleði
- Fækkun á rauðum blóðkornum, blóðflagnafæð
- Aukin blóðfita (kólesteról og/eða þríglýseríðar), blóðsykurshækkun, kalíumbrestur; blóðfosfatskortur, hækkun á laktat dehydruógenasa í blóði, hækkun á kreatíníni í blóði
- Liðverkir
- Þrymlabólur
- Þvagrásarsýking
- Lungnabólga og aðrar bakteríu-, veiru-, og sveppasýkingar
- Fækkun blóðfrumna sem berjast gegn sýkingu (hvít blóðkorn)
- Sýkursýki
- Óeðlileg lifrarpróf; hækkuð AST og/eða hækkuð ALT lifrarením
- Útbrot
- Aukið prótein í þvagi
- Tíðakvillar (þ.m.t. engar, fátíðar eða miklar blæðingar)
- Hægur gróandi (í þessu getur falist að skurðsár opnast og saumar gliðna)
- Hraður hjartsláttur
- Almenn tilhneiging til vökvasöfnunar í mismunandi vefjum.

Algengar: geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 notendum

- Sýkingar (þar með taldar lífshættulegar sýkingar)
- Blóðtappar í fótum
- Blóðtappar í lungum
- Munnsár
- Vökvasöfnun í kvið
- Nýrnaskemmdir með blóðflagnafæð og lækkun á rauðum blóðkornum, með eða án útbrot (þvageitrunarblóðlýsa)
- Lág gildi ákveðinna hvítra blóðkorna sem kallaðir eru daufkyrningar
- Rýrnun beina
- Sýking sem leitt getur til skemmda á lungum, vökví í kringum lungun
- Blóðnasir
- Húðkrabbamein
- Nýrnasýking
- Blöðrur á eggjastokkum
- Vökvasöfnun í gollurshúsi (í pokanum sem umlykur hjartað), sem í sumum tilfellum getur dregið úr hæfni hjartans til að dæla blóði
- Brisbólga
- Ofnæmisviðbrögð
- Ristill
- Sýking af völdum cýtómegalóveiru.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum

- Krabbamein í eitlum (eítillfrumukrabbamein/ eitlaæxli eftir ígræðslu), fækkun á rauðkornum, hvítkornum og blóðflögum
- Blæðing frá lungum
- Prótein í þvagi, stundum alvarlegt og tengt aukaverkunum svo sem þrota

- Örvefjarmyndun í nýrum sem getur skert nýrnastarfsemi
- Of mikil vökvasöfnun í vefjum vegna óreglulegrar eitlastarfsemi
- Fækkun blóðflagna, með eða án útbrot (blóðflagnafæðarpurpuri)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta valdið flögnun í húð
- Berklar
- Sýking af völdum Epstein-Barr veiru
- Niðurgangur vegna *Clostridium difficile* smits
- Alvarlegar lifrarskemmdir.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- Próteinuppsöfnun í lungnablöðrum sem getur haft áhrif á öndun
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta haft áhrif á æðar (sjá málsgrein frammar um ofnæmisviðbrögð).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Afturkræft heilakvilla-heilkenni (PRES), alvarlegt taugaheilkenni sem hefur eftirtalin einkenni: höfuðverkur, ógleði, uppköst, ruglun, krampar og sjóntap. Hafið samband við lækni ef einhver þessara einkenna koma fram.

S-LAM sjúklingar fengu svipaðar aukaverkanir og þær sem koma fram hjá nýrnaþegum, auk þyngdartaps, sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rapamune

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið þynnuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rapamune inniheldur:

Virka innihaldsefnið er sirolimus.

Hver húðuð tafla af Rapamune 0,5 mg inniheldur 0,5 mg sirolimus.

Hver húðuð tafla af Rapamune 1 mg inniheldur 1 mg sirolimus.

Hver húðuð tafla af Rapamune 2 mg inniheldur 2 mg sirolimus.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: Laktósu mónóhýdrat, makrógól, magnesíum sterat, talkúm.

Töfluhúð: Makrógól, glýcerýl mónóoleat, lyfjafræðilegur gljái, kalsíum sulfat, örkristallaður sellulósi, súkrósi, títan díoxíð, póloximer 188, α -tócoferol, póvidon, karnauba vax, prentblek (shellac, rautt járnnoxíð, própýlenglýkól, ammóníumhýdroxíð, simetikón). 0,5 mg og 2 mg töflur innihalda einnig gult járnnoxíð (E172) og brúnt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Rapamune og pakkningastærðir

Rapamune 0,5 mg tafla er afgreidd sem gulbrún, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 0,5 mg“ á annarri hliðinni.

Rapamune 1 mg tafla er afgreidd sem hvít, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 1 mg“ á annarri hliðinni.

Rapamune 2 mg tafla er afgreidd sem gul- drapplit, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 2 mg“ á annarri hliðinni.

Töflurnar eru þynnupakkaðar, 30 stk. eða 100 stk. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Bretland

Framleiðandi:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Írland.

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge 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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.