

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 1 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 1 mg σιρόλιμους.

Κάθε 60 ml φιάλη περιέχει 60 mg σιρόλιμους.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε ml περιέχει έως και 25 mg αιθανόλης, περίπου 350 mg προπυλενογλυκόλης (E1520) και 20 mg σογιέλαιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Απαλό κίτρινο έως κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rapamune ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων με χαμηλό έως μέτριο ανοσολογικό κίνδυνο, που λαμβάνουν νεφρικό μόσχευμα. Συνιστάται να χρησιμοποιείται το Rapamune αρχικά σε συνδυασμό με μικρογαλάκτωμα κυκλοσπορίνης και κορτικοστεροειδή για 2 έως 3 μήνες. Το Rapamune μπορεί να συνεχιστεί ως θεραπεία συντήρησης μαζί με κορτικοστεροειδή, μόνο εάν το μικρογαλάκτωμα κυκλοσπορίνης μπορεί να διακοπεί σταδιακά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το Rapamune ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με σποραδική λεμφαγγειοлейμωμάτωση, με μέτρια πνευμονοπάθεια ή φθίνουσα πνευμονική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Προφύλαξη απόρριψης οργάνων

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παραμένει υπό την καθοδήγηση ενός ιατρού εξειδικευμένου στις μεταμοσχεύσεις.

Αρχική θεραπεία (2 έως 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση)

Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για το Rapamune είναι εφάπαξ δόση εφόδου 6 mg από στόματος, χορηγούμενη όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά τη μεταμόσχευση, ακολουθούμενη από 2 mg μία φορά την ημέρα έως ότου είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα της παρακολούθησης των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. *Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης*). Στη συνέχεια η δόση του Rapamune πρέπει να εξατομικεύεται έτσι ώστε οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του στο ολικό αίμα (C0/trough) να κυμαίνονται μεταξύ 4 και 12 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος). Η θεραπεία με Rapamune θα πρέπει να βελτιστοποιηθεί με σταδιακή μείωση της δοσολογίας των στεροειδών και του μικρογαλακτώματος κυκλοσπορίνης. Το προτεινόμενο εύρος της ελάχιστης συγκέντρωσης

κυκλοσπορίνης (C0/trough) για τους πρώτους 2-3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση είναι 150-400 ng/ml (μονοκλωνική μέθοδος ή άλλη ισότιμη τεχνική) (βλ. παράγραφο 4.5).

Για να ελαχιστοποιηθούν οι διακυμάνσεις, το Rapamune θα πρέπει να λαμβάνεται σε σταθερό χρονικό συσχετισμό με την κυκλοσπορίνη, 4 ώρες μετά τη χορήγηση της κυκλοσπορίνης, αλλά πάντα είτε με είτε χωρίς φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2).

Θεραπεία συντήρησης

Η κυκλοσπορίνη θα πρέπει να διακόπτεται σταδιακά μέσα σε 4 έως 8 εβδομάδες και η δόση του Rapamune θα πρέπει να ρυθμίζεται για να επιτευχθούν ελάχιστες συγκεντρώσεις στο ολικό αίμα 12 έως 20 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος, βλ. *Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης*). Το Rapamune θα πρέπει να δίνεται με κορτικοστεροειδή. Σε ασθενείς στους οποίους η διακοπή της κυκλοσπορίνης είναι είτε αποτυχημένη είτε δεν μπορεί να δοκιμαστεί, ο συνδυασμός της κυκλοσπορίνης και του Rapamune δεν θα πρέπει να διατηρείται για περισσότερο από 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Σε αυτούς τους ασθενείς όταν είναι κλινικά κατάλληλο, το Rapamune θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει έναρξη ενός εναλλακτικού ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης

Τα επίπεδα σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στους ακόλουθους πληθυσμούς:

- (1) σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
- (2) όταν χορηγούνται συγχρόνως επαγωγείς ή αναστολείς του CYP3A4 ή/και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και μετά από τη διακοπή τους (βλ. παράγραφο 4.5) και/ή
- (3) εάν η δοσολογία της κυκλοσπορίνης μειωθεί σημαντικά ή διακοπεί, καθώς αυτοί οι πληθυσμοί είναι πολύ πιθανό να έχουν ειδικές δοσολογικές απαιτήσεις.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος δεν θα πρέπει να αποτελεί τη μόνη βάση για την προσαρμογή της θεραπείας με σιρόλιμους. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στα κλινικά σημεία/συμπτώματα, στις βιοψίες ιστών και στις εργαστηριακές παραμέτρους.

Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν 2 mg Rapamune 4 ώρες μετά την κυκλοσπορίνη είχαν ελάχιστα επίπεδα σιρόλιμους στο ολικό αίμα εντός του επιθυμητού εύρους τιμών από 4 έως 12 ng/ml (εκπεφρασμένες σε τιμές χρωματογραφικής μεθόδου). Η βέλτιστη θεραπεία απαιτεί παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος σε όλους τους ασθενείς.

Ιδανικότερα, οι προσαρμογές των δόσεων του Rapamune πρέπει να βασίζονται σε περισσότερες από μία μετρήσεις του ελάχιστου επιπέδου το οποίο λαμβάνεται τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την τελευταία αλλαγή δοσολογίας.

Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν από το πόσιμο διάλυμα Rapamune σε θεραπεία με δισκία διατηρώντας τα ίδια mg. Συνιστάται ο έλεγχος του ελάχιστου επιπέδου να γίνεται 1 ή 2 εβδομάδες μετά από αλλαγή της δοσολογικής μορφής ή περιεκτικότητας του δισκίου, έτσι ώστε να επιβεβαιώνεται ότι η ελάχιστη συγκέντρωση είναι μέσα στα συνιστώμενα όρια.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, συνιστάται το εύρος των ελαχίστων επιπέδων να κυμαίνεται από 12 έως 20 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος). Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει τον μεταβολισμό του σιρόλιμους και κατά συνέπεια τα επίπεδα του σιρόλιμους θα μειωθούν όταν η κυκλοσπορίνη διακοπεί, εκτός εάν η δόση του σιρόλιμους αυξηθεί. Κατά μέσο όρο, η δόση του σιρόλιμους χρειάζεται να είναι 4 φορές υψηλότερη για να αντισταθμίζεται τόσο η απουσία της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης (2 φορές αύξηση) όσο και οι ενίσχυση της ανοσοκαταστολής που απαιτείται σε απουσία της κυκλοσπορίνης (2 φορές αύξηση). Ο ρυθμός αύξησης της δόσης του σιρόλιμους θα πρέπει να αντιστοιχεί στον ρυθμό διακοπής της κυκλοσπορίνης.

Εάν απαιτείται(ούνται) περαιτέρω προσαρμογή(ές) της δόσης κατά τη θεραπεία συντήρησης (μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης), στους περισσότερους ασθενείς οι προσαρμογές αυτές μπορούν να γίνουν με βάση την αρχή της αναλογίας: νέα δόση Rapamune=τρέχουσα δόση x (συγκέντρωση στόχος/τρέχουσα συγκέντρωση). Μία δόση εφόδου μπορεί να χρειαστεί να χορηγηθεί επιπρόσθετα σε μία νέα δόση συντήρησης όταν είναι αναγκαίο να αυξηθούν σημαντικά τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης του σιρόλιμους: δόση εφόδου Rapamune=3 x (νέα δόση συντήρησης – τρέχουσα δόση συντήρησης). Η μέγιστη δόση Rapamune που χορηγείται σε μία ημέρα δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg. Εάν η εκτιμώμενη ημερήσια δόση υπερβαίνει τα 40 mg λόγω της προσθήκης μίας δόσης εφόδου, η δόση εφόδου θα πρέπει να χορηγείται εντός 2 ημερών. Τα ελάχιστα επίπεδα συγκέντρωσης του σιρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον 3 έως 4 ημέρες μετά τη(τις) δόση(εις) εφόδου.

Το προτεινόμενο εύρος τιμών των ελαχίστων συγκεντρώσεων 24ώρου για το σιρόλιμους βασίζεται σε χρωματογραφικές μεθόδους. Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές μέθοδοι για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Σήμερα στην κλινική πρακτική, οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα προσδιορίζονται τόσο με χρωματογραφικές όσο και με ανοσοενζυμικές μεθόδους. Οι τιμές των συγκεντρώσεων που λαμβάνονται από τις δύο αυτές διαφορετικές μεθόδους δεν είναι συγκρίσιμες. Όλες οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους που αναφέρονται στην παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος είχαν μετρηθεί είτε χρησιμοποιώντας χρωματογραφικές μεθόδους ή έχουν μετατραπεί στις αντίστοιχες μονάδες της χρωματογραφικής μεθόδου. Προσαρμογές στο επιθυμητό εύρος τιμών θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό των ελαχίστων επιπέδων συγκέντρωσης του σιρόλιμους. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα εξαρτώνται από τη μέθοδο και το εργαστήριο και μπορεί να μεταβληθούν με το χρόνο, η ρύθμιση του επιθυμητού εύρους τιμών πρέπει να βασιστεί σε λεπτομερή γνώση της συγκεκριμένης μεθόδου που χρησιμοποιείται στο εκάστοτε εργαστήριο. Οι ιατροί συνεπώς θα πρέπει να ενημερώνονται συνεχώς από τους υπεύθυνους αντιπροσώπους των τοπικών τους εργαστηρίων σχετικά με την απόδοση της μεθόδου που χρησιμοποιείται τοπικά για τον καθορισμό των επιπέδων του σιρόλιμους.

Ασθενείς με σποραδική λεμφαγγειοлейωμωμάτωση (Σ-ΛΑΜ)

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παραμένει υπό την καθοδήγηση ενός ιατρού εξειδικευμένου στις μεταμοσχεύσεις.

Για ασθενείς με Σ-ΛΑΜ, η αρχική δόση Rapamune θα πρέπει να είναι 2 mg/ημέρα. Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να μετρώνται σε 10 έως 20 ημέρες, με προσαρμογή της δοσολογίας για τη διατήρηση των συγκεντρώσεων μεταξύ 5 έως 15 ng/ml.

Στους περισσότερους ασθενείς, οι προσαρμογές της δόσης μπορούν να γίνουν με βάση την αρχή της αναλογίας: νέα δόση Rapamune = τρέχουσα δόση x (συγκέντρωση στόχος/τρέχουσα συγκέντρωση). Οι συχνές προσαρμογές της δόσης του Rapamune με βάση τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους σε μη σταθερή κατάσταση μπορεί να οδηγήσουν σε υπερδοσολογία ή υποδοσολογία, επειδή το σιρόλιμους έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής. Μετά την προσαρμογή της δόσης συντήρησης του Rapamune, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη νέα δόση συντήρησης για τουλάχιστον 7 έως 14 ημέρες πριν από την περαιτέρω προσαρμογή της δοσολογίας, με την παρακολούθηση της συγκέντρωσης. Μετά την επίτευξη σταθερής δόσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου τουλάχιστον κάθε 3 μήνες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες για τη θεραπεία της Σ-ΛΑΜ διάρκειας άνω του ενός έτους. Συνεπώς, το όφελος της θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται κατά τη μακροχρόνια χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Πληθυσμός Μαύρης φυλής

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες που υποδεικνύουν ότι δέκτες νεφρικών μοσχευμάτων που ανήκουν στη Μαύρη φυλή (στην πλειοψηφία τους Αфро-Αμερικανοί) χρειάζονται υψηλότερες δόσεις

και υψηλότερο επίπεδο ελαχίστων συγκεντρώσεων σιρόλιμους, ώστε να εξασφαλίσουν την ίδια αποτελεσματικότητα με εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς που δεν ανήκουν στη Μαύρη φυλή. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας είναι πολύ περιορισμένα ώστε να επιτρέψουν ειδικές συστάσεις για τη χρήση του σιρόλιμους σε λήπτες της Μαύρης φυλής.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες με το πόσιμο διάλυμα Raramune δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών προκειμένου να καθοριστεί εάν αυτοί θα ανταποκριθούν διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κάθαρση του σιρόλιμους μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται η δόση συντήρησης του Raramune να μειωθεί κατά το ήμισυ περίπου.

Συστήνεται να παρακολουθούνται στενά τα ελάχιστα επίπεδα του σιρόλιμους στο ολικό αίμα σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (βλ. *Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης*). Δεν είναι απαραίτητο να τροποποιηθεί η δόση εφόδου του Raramune.

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ελάχιστες συγκεντρώσεις κάθε 5 με 7 ημέρες, έως ότου 3 συνεχόμενες μετρήσεις δείξουν σταθερές συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μετά την προσαρμογή της δόσης ή μετά τη δόση εφόδου, λόγω καθυστέρησης επίτευξης της σταθεροποιημένης κατάστασης εξαιτίας του παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Raramune στα παιδιά και τους εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, ωστόσο δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Raramune προορίζεται μόνο για από στόματος χρήση..

Για να ελαχιστοποιηθούν οι διακυμάνσεις, το Raramune θα πρέπει να λαμβάνεται σταθερά είτε με είτε χωρίς φαγητό.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το πόσιμο διάλυμα Raramune περιέχει σογιέλαιο. Οι ασθενείς που είναι αλλεργικοί στα αράπικα φιστίκια ή στη σόγια δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Rapamune δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο, συνεπώς δε συστήνεται η χρήση του σε ασθενείς αυτής της ομάδας (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, το σιρόλιμους μπορεί να επιβραδύνει την επαναφορά της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, αγγειοοιδήματος, αποφολιδωτικής δερματίτιδας και αγγειίτιδας εξ' υπερευαισθησίας, έχουν συσχετισθεί με τη χορήγηση σιρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη θεραπεία

Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (Σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα μόνο)

Σε κλινικές μελέτες το σιρόλιμους έχει χορηγηθεί παράλληλα με τους παρακάτω παράγοντες: τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μυκοφαινόλη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και κυτταροτοξικά αντισώματα. Η χορήγηση του σιρόλιμους σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει διερευνηθεί εκτεταμένα.

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά την ταυτόχρονη χορήγηση Rapamune και κυκλοσπορίνης. Συνιστάται να γίνεται κατάλληλη αναπροσαρμογή του ανοσοκατασταλτικού σχήματος σε ασθενείς στους οποίους αυξάνονται τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό. Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχωρηγούνται άλλοι παράγοντες, που είναι γνωστό ότι έχουν επιβλαβή επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

Οι ασθενείς που έλαβαν κυκλοσπορίνη και Rapamune για περισσότερο από 3 μήνες είχαν υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό και χαμηλότερους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν κυκλοσπορίνη και εικονικό φάρμακο ή αζαθειοπρίνη ως ομάδες ελέγχου. Οι ασθενείς που διέκοψαν επιτυχώς την κυκλοσπορίνη, είχαν χαμηλότερα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό και υψηλότερους υπολογιζόμενους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης, καθώς επίσης και χαμηλότερη επίπτωση κακοηθειών, συγκριτικά με τους ασθενείς που παρέμειναν στην κυκλοσπορίνη. Η συνέχιση της συγχωρήγησης κυκλοσπορίνης και Rapamune ως θεραπεία συντήρησης δεν μπορεί να συστηθεί.

Βάσει πληροφοριών από επακόλουθες κλινικές μελέτες, η χρήση του Rapamune, της μυκοφαινόλης μοφετίλ και των κορτικοστεροειδών, σε συνδυασμό με την εισαγωγή αντισώματος έναντι του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 (IL-2R Ab), δε συνιστάται στη *de novo* θεραπεία για μεταμόσχευση νεφρού (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της αποβολής πρωτεΐνης στα ούρα με ποσοτικό προσδιορισμό. Σε μία μελέτη αξιολόγησης της αλλαγής θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε Rapamune σε υπό θεραπεία συντήρησης ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η αυξημένη αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα παρατηρήθηκε συχνά μεταξύ του 6^{ου} και 24^{ου} μήνα μετά την αλλαγή θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune (βλ. παράγραφο 5.1). Νέα εκδήλωση νεφρωσικού συνδρόμου αναφέρθηκε επίσης στο 2% των ασθενών της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.8). Βάσει πληροφοριών από μια ανοιχτή τυχαioποιημένη μελέτη, η αλλαγή θεραπευτικής αγωγής από τον αναστολέα καλσινευρίνης τακρόλιμους σε Rapamune, σε υπό συντήρηση ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού συσχετίστηκε με ένα μη ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας χωρίς όφελος αποτελεσματικότητας και συνεπώς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ταυτόχρονη χρήση του Rapamune με έναν αναστολέα καλσινευρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου/θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας/θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας από τον αναστολέα καλσινευρίνης.

Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA

Σε κλινικές μελέτες, η ταυτόχρονη χορήγηση Rapamune και αναστολέων της αναγωγής του HMG-CoA και/ή των φιβρατών ήταν καλά ανεκτή. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rapamune με ή χωρίς κυκλοσπορίνη Α (CsA), οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένα επίπεδα λιπιδίων και οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται αναστολέας της αναγωγής του HMG-CoA και/ή φιβράτη, θα πρέπει να παρακολουθούνται για την πιθανή ανάπτυξη ραβδομυόλυσης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως περιγράφονται στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των παραγόντων.

Κυτόχρωμα των ισoenζύμων P450 και P-γλυκοπρωτεΐνη

Η συγχορήγηση του σιρόλιμους με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή/και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) που είναι αντλία εκροής για πολλά φάρμακα (όπως η κετοконаζόλη, η βορικοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η τελιθρομυκίνη ή η κλαριθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα και δεν συνιστάται.

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-gr (όπως η ριφαμπίνη, η ριφαμπουτίνη) δεν συνιστάται.

Εάν η συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων του CYP3A4 ή/και της P-gr δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται η παρακολούθηση των κατώτατων συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς κατά την ταυτόχρονη συγχορήγηση με σιρόλιμους και μετά τη διακοπή τους. Ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του σιρόλιμους (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Αγγειοοίδημα

Η ταυτόχρονη χορήγηση Rapamune και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) έχει επιφέρει αντιδράσεις τύπου αγγειονευρωτικού οιδήματος. Τα αυξημένα επίπεδα σιρόλιμους, για παράδειγμα λόγω αλληλεπίδρασης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, (με ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς AMEA) μπορεί επίσης να ενισχύσουν το αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.5). Σε μερικές περιπτώσεις, το αγγειοοίδημα υπεστράφη έπειτα από διακοπή ή μείωση της δόσης του Rapamune.

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα ποσοστά επιβεβαιωμένης δια βιοψίας οξείας απόρριψης (BCAR) σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, κατά την ταυτόχρονη χρήση του σιρόλιμους με αναστολείς AMEA (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς που λαμβάνουν σιρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς AMEA.

Εμβολιασμός

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την ανοσολογική απάντηση σε εμβολιασμό. Κατά τη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση ζωντανών εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Rapamune.

Κακοήθης νεοπλασία

Αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και πιθανή ανάπτυξη λεμφώματος και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος, μπορεί να προκληθούν από την ανοσοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως συνηθίζεται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος, η έκθεση στον ήλιο και την υπεριώδη ακτινοβολία θα πρέπει να περιορίζεται, χρησιμοποιώντας προστατευτική ένδυση και αντιηλιακά σκευάσματα με υψηλό δείκτη προστασίας.

Λοιμώξεις

Υπερκαταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί επίσης να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και πρωτοζωϊκές), θανατηφόρων λοιμώξεων και σηψαιμιών.

Ανάμεσα σ' αυτές τις καταστάσεις, σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, συγκαταλέγονται η νεφροπάθεια σχετιζόμενη με τον ιό BK και η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) σχετιζόμενη με τον ιό JC. Αυτές οι λοιμώξεις συχνά σχετίζονται με ένα υψηλό συνολικά ανοσοκατασταλτικό φορτίο, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις και τις οποίες οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν στην διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή νευρολογικά συμπτώματα.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα που δεν λάμβαναν αντιμικροβιακή προφύλαξη. Συνεπώς, θα πρέπει να χορηγείται αντιμικροβιακή προφύλαξη για την πνευμονία από *Pneumocystis carinii* για τους πρώτους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

Συνιστάται προφύλαξη από τον κυτταρομεγαλοϊό για 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, ειδικά για τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από κυτταρομεγαλοϊό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται να παρακολουθούνται στενά τα ελάχιστα επίπεδα τιμών του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μείωση της δόσης συντήρησης κατά το ήμισυ λόγω της μειωμένης κάθαρσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Δεδομένου ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι παρατεταμένος σε αυτούς τους ασθενείς, η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου μετά τη δόση εφόδου ή αλλαγή της δόσης θα πρέπει να γίνεται για ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα μέχρι να επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Πληθυσμοί με μεταμόσχευση πνευμόνων και ήπατος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rapamune ως ανοσοκατασταλτική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος ή πνευμόνων, οπότε τέτοια χρήση δεν συνιστάται.

Σε δύο κλινικές μελέτες με *de novo* ασθενείς ηπατικών μοσχευμάτων, η χρήση του σιρόλιμους μαζί με κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους συσχετίστηκε με αύξηση της συχνότητας θρόμβωσης της ηπατικής αρτηρίας, που κατά κανόνα οδήγησαν σε απώλεια μοσχεύματος ή σε θάνατο.

Μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν, 6-144 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, σε αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης (AKN) σε αγωγή με σιρόλιμους, έναντι ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN, απέτυχε να επιδείξει υπεροχή στην μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στους 12 μήνες όταν αυτή προσαρμόζεται στην τιμή αναφοράς κατά την έναρξη της μελέτης (-4,45 mL/min και -3,07 mL/min, αντίστοιχα). Η μελέτη επίσης απέτυχε να δείξει μη-κατωτερότητα στον συνδυασμένο δείκτη του ρυθμού απώλειας μοσχεύματος, ελλειπόντων στοιχείων επιβίωσης ή θάνατο για την ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, έναντι της ομάδας που συνέχισε τη θεραπευτική αγωγή με AKN. Η συχνότητα θανάτων στην ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, ήταν υψηλότερη από αυτήν στην ομάδα ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN, παρότι οι τιμές δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές. Οι συχνότητες της πρόωρης διακοπής από τη μελέτη, του συνόλου των ανεπιθύμητων ενεργειών (και λοιμώξεων, ειδικά) και της οξείας απόρριψης ηπατικού μοσχεύματος αποδεδειγμένης με βιοψία στους 12 μήνες, ήταν όλες σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, σε σύγκριση με αυτές της ομάδας των ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάσπασης της βρογχικής αναστόμωσης, οι περισσότερες θανατηφόρες, σε *de novo* ασθενείς με μεταμόσχευση πνευμόνων όταν το σιρόλιμους χρησιμοποιήθηκε ως μέρος του ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν γίνει αναφορές για ανεπαρκή ή καθυστερημένη επούλωση τραύματος σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune, συμπεριλαμβανομένης λεμφοκλήλης σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα και διάσπασης τραύματος. Ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο από 30 kg/m² μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παθολογικής επούλωσης τραύματος βάσει δεδομένων ιατρικής βιβλιογραφίας.

Έχουν γίνει επίσης αναφορές για συσσωρεύσεις υγρού, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, λεμφοιδήματος, υπεζωκοτικής συλλογής και συλλογών του περικαρδίου (συμπεριλαμβανομένων και αιμοδυναμικά σημαντικών συλλογών σε παιδιά και ενήλικες), σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune.

Η χρήση του Rapamune συσχετίστηκε με αυξημένη χοληστερόλη και τριγλυκερίδια στον ορό που μπορεί να απαιτήσουν θεραπεία. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται Rapamune θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπερλιπιδαιμία με εργαστηριακούς ελέγχους και εάν ανιχνευθεί υπερλιπιδαιμία, πρέπει να ακολουθήσει η έναρξη παρεμβάσεων, όπως δίαιτα, άσκηση και χορήγηση παραγόντων μείωσης των λιπιδίων. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερλιπιδαιμία θα πρέπει να εξετασθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους πριν την έναρξη ενός ανοσοκατασταλτικού σχήματος, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune. Ομοίως, σε ασθενείς με σοβαρή, μη ελεγχόμενη υπερλιπιδαιμία, θα πρέπει να επαναξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας Rapamune.

Αιθανόλη

Το πόσιμο διάλυμα Rapamune περιέχει έως και 3,17 % κατ' όγκο αιθανόλη (αλκοόλ). Μία δόση εφόδου των 6 mg περιέχει έως και 150 mg αλκοόλης, ισοδύναμη με 3,80 ml μύρας ή 1,58 ml κρασιού. Αυτή η δόση μπορεί να είναι δυνητικά επιβλαβής για αυτούς που υποφέρουν από αλκοολισμό, και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ηπατοπάθεια ή επιληψία.

Οι δόσεις συντήρησης των 4 mg ή λιγότερο περιέχουν μικρές ποσότητες αιθανόλης (100 mg ή λιγότερο), οι οποίες πιθανώς είναι αρκετά χαμηλές για να είναι επιβλαβείς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το σιρόλιμους μεταβολίζεται εκτενώς από το ισόένζυμο CYP3A4 στο εντερικό τοίχωμα και το ήπαρ. Το σιρόλιμους αποτελεί επίσης υπόστρωμα για την γλυκοπρωτεΐνη P, που είναι αντλία εκροής για πολλά φάρμακα και βρίσκεται στο λεπτό έντερο. Για αυτό το λόγο, η απορρόφηση και ακολούθως η απέκκριση του σιρόλιμους μπορεί να επηρεαστεί από ουσίες που επιδρούν σε αυτές τις πρωτεΐνες. Αναστολείς του CYP3A4 (όπως κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη) μειώνουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και αυξάνουν τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα. Επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμπίνη ή ριφαμπουτίνη) αυξάνουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και μειώνουν τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα. Συγχορήγηση του σιρόλιμους με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή επαγωγείς του CYP3A4 δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ριφαμικίνη (επαγωγέας του CYP3A4)

Μετά μία δόση 10 mg πόσιμου διαλύματος Rapamune, η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμικίνης ελάττωσε τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Η ριφαμικίνη αύξησε την κάθαρση του σιρόλιμους κατά 5,5 φορές περίπου και μείωσε τα AUC και C_{max} περίπου κατά 82 % και 71 %, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της ριφαμικίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Κετοконаζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων κετοконаζόλης επηρέασε σημαντικά την ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης, καθώς και την έκθεση στο σιρόλιμους του πόσιμου διαλύματος Rapamune, όπως αυτή αντανακλάται στις αυξήσεις του σιρόλιμους αντίστοιχα στα C_{max} , t_{max} , και AUC κατά 4,4 φορές, 1,4 φορές και 10,9 φορές. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της κετοконаζόλης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Βορικοναζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Έχει αναφερθεί ότι η συγχορήγηση του σιρόλιμους (2 mg άπαξ) μαζί με χορήγηση πολλαπλών δόσεων βορικοναζόλης από του στόματος (400 mg κάθε 12 ώρες για 1 ημέρα, κατόπιν 100 mg κάθε 12 ώρες για 8 ημέρες) σε υγιή άτομα, αυξάνει τα C_{max} και AUC του σιρόλιμους κατά μέσο όρο 7 φορές και 11 φορές, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της βορικοναζόλης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Διλτιαζέμη (αναστολέας του CYP3A4)

Η παράλληλη χορήγηση από στόματος 10 mg πόσιμου διαλύματος Rapamune και 120 mg διλτιαζέμης επηρέασε σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα του σιρόλιμους. Τα C_{max} , t_{max} , και AUC του σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 1,4 φορές, 1,3 φορές και 1,6 φορές, αντίστοιχα. Το σιρόλιμους δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική τόσο της διλτιαζέμης όσο και των μεταβολιτών της desacetyldiltiazem και desmethyl diltiazem. Όταν χορηγείται διλτιαζέμη, τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και ίσως απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης.

Βεραπαμίλη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων βεραπαμίλης και πόσιμου διαλύματος σιρόλιμους επηρέασε σημαντικά την ταχύτητα και την το εύρος της απορρόφησης και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Τα C_{max} , t_{max} και AUC του σιρόλιμους στο ολικό αίμα αυξήθηκαν κατά 2,3 φορές, 1,1 φορές και 2,2 φορές, αντίστοιχα. Τα C_{max} και AUC της S-(-) βεραπαμίλης στο πλάσμα αυξήθηκαν αμφότερα κατά 1,5 φορές, και η t_{max} μειώθηκε κατά 24 %. Τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και να πρέπει εξετάζονται κατάλληλες μειώσεις της δοσολογίας και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

Ερυθρομυκίνη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ερυθρομυκίνης και πόσιμου διαλύματος σιρόλιμους αύξησε σημαντικά την ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Τα C_{max} , t_{max} και AUC του σιρόλιμους στο ολικό αίμα αυξήθηκαν κατά 4,4 φορές, 1,4 φορές και 4,2 φορές, αντίστοιχα. Τα C_{max} , t_{max} και AUC της ερυθρομυκίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά 1,6 φορές, 1,3 φορές και 1,7 φορές, αντίστοιχα. Τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και κατάλληλες μειώσεις της δοσολογίας και των δύο θεραπευτικών αγωγών με τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Κυκλοσπορίνη (υπόστρωμα του CYP3A4)

Η ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης του σιρόλιμους αυξήθηκε σημαντικά εξαιτίας της κυκλοσπορίνης A (CsA). Το σιρόλιμους όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα (5 mg) και στις 2 ώρες (5 mg) και στις 4 ώρες (10 mg) μετά τη χορήγηση CsA (300 mg) επέφερε αύξηση AUC κατά περίπου 183%, 141% και 80%, αντίστοιχα. Η επίδραση της CsA αντανακλάται επίσης στην αύξηση των C_{max} και t_{max} του σιρόλιμους. Όταν χορηγήθηκε 2 ώρες πριν τη χορήγηση της CsA, τα C_{max} και AUC του σιρόλιμους δεν επηρεάστηκαν. Σε υγιείς εθελοντές η μια δόση σιρόλιμους δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης (μικρογαλάκτωμα) όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα ή με διαφορά 4 ωρών. Συνιστάται να χορηγείται το Rapamune 4 ώρες μετά την κυκλοσπορίνη (μικρογαλάκτωμα).

Κανναβιδιόλη (αναστολέας P-gr)

Έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα κατά την ταυτόχρονη χρήση με κανναβιδιόλη. Η συγχορήγηση κανναβιδιόλης με άλλον από του στόματος χορηγούμενο αναστολέα mTOR σε μια μελέτη υγιών εθελοντών οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στον αναστολέα του mTOR περίπου 2,5 φορές τόσο για τη C_{max} όσο και για την AUC, λόγω της αναστολής της εκροής από την εντερική P-gr από την κανναβιδιόλη. Η κανναβιδιόλη θα πρέπει να συγχορηγείται με Rapamune με προσοχή και στενή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρακολούθηση των επιπέδων του σιρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του πόσιμου διαλύματος Rapamune και των 0,3 mg νοργεστρέλης/0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλης. Αν και τα αποτελέσματα από μία μελέτη αλληλεπίδρασης μίας δόσης, ενός αντισυλληπτικού από στόματος υποδεικνύουν απουσία φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να αποκλείσουν την πιθανότητα αλλαγών στη φαρμακοκινητική που μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του από του στόματος αντισυλληπτικού κατά τη μακροχρόνια θεραπεία με Rapamune.

Άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις

Αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν τον μεταβολισμό του σιρόλιμους και να αυξήσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα. Τέτοιοι αναστολείς περιλαμβάνουν ορισμένα αντιμυκητιασικά (π.χ. κλοτριμαζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη), ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. τρολεανδομυκίνη, τελθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη), ορισμένους αναστολείς της πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη), νικαρδιπίνη, βρωμοκρυπτίνη, σιμετιδίνη, δαναζόλη και letermovir.

Επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και να μειώσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα (π.χ. Βαλσαμόχορτο υπερίκο (St. John's Wort)) (*Hypericum perforatum*). Αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη).

Παρότι το σιρόλιμους αναστέλλει *in vitro* το ανθρώπινο ηπατικό μικροσωμιακό κυτόχρωμα P₄₅₀, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5, δεν αναμένεται ότι η δραστική ουσία θα αναστέλλει τη δραστηριότητα αυτών των ισοενζύμων *in vivo*, καθότι οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους που είναι απαραίτητες για να προκαλέσουν αναστολή είναι πολύ υψηλότερες από αυτές που παρατηρούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις του Rapamune. Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P μπορεί να μειώσουν την εκροή του σιρόλιμους από κύτταρα του εντέρου και να αυξήσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ επηρεάζει τον CYP3A4 –εξαρτώμενο μεταβολισμό και για αυτό το λόγο πρέπει να αποφεύγεται.

Μπορεί να παρατηρηθούν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με προκινητικούς παράγοντες του γαστρεντερικού, όπως η σισαπρίδη και η μετοκλοπραμίδη.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του σιρόλιμους και οποιασδήποτε από τις παρακάτω ουσίες: ακυκλοβίρη, ατορβαστατίνη, διγοξίνη, γλιβενκλαμίδα, μεθυλπρεδνιζολόνη, νιφεδιπίνη, πρεδνιζολόνη και τριμεθοπρίμη / σουλφαμεθοξαζόλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Raramune καθώς και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του Raramune (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του σιρόλιμους σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα ως προς την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Είναι άγνωστος ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο. Το Raramune δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Raramune και για 12 εβδομάδες αφότου το Raramune έχει διακοπεί.

Θηλασμός

Μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένου σιρόλιμους, ραδιενέργεια απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Είναι άγνωστο εάν το σιρόλιμους απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της δυνατότητας ανεπιθύμητων ενεργειών από το σιρόλιμους στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Raramune.

Γονιμότητα

Διαταραχές στις παραμέτρους που αφορούν το σπέρμα, έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Raramune. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναστρέψιμα αμέσως μετά τη διακοπή του Raramune στις περισσότερες περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Raramune δεν έχει γνωστή επίπτωση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με την προφύλαξη απόρριψης οργάνων σε μεταμόσχευση νεφρού

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (που εμφανίζονται σε ποσοστό >10% των ασθενών) είναι θρομβοκυτοπενία, αναιμία, πυρεξία, υπέρταση, υποκαλιαιμία, υποφωσφοραιμία, λοίμωξη των ουροφόρων οδών, υπερχοληστεριναιμία, υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, κοιλιακό άλγος, λεμφοκλήλη, περιφερικό οίδημα, αρθραλγία, ακμή, διάρροια, άλγος, δυσκοιλιότητα, ναυτία, κεφαλαλγία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, και αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος (LDH).

Η επίπτωση οποιασδήποτε/οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας/ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αυξηθεί παράλληλα με την αύξηση των ελαχίστων επιπέδων του σιρόλιμους.

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες, καθώς και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Εντός της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα (αριθμός ασθενών που αναμένεται να παρουσιάσουν την αντίδραση), χρησιμοποιώντας τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως

<1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως <1/1.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Στην κάθε κατηγορία συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σε ανοσοκατασταλικά σχήματα, που συμπεριελάμβαναν το Rapamune σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως <1/10)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως <1/100)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως <1/1000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία Μυκητιασική λοίμωξη Ιογενής λοίμωξη Βακτηριακή λοίμωξη Λοίμωξη από ιό απλού έρπητα Ουρολοίμωξη	Σηψαιμία Πνευμονοφρίτιδα Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό Έρπης ζωστήρας που προκαλείται από τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα	Κολίτιδα από <i>Clostridium difficile</i> Λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια (συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης) Λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr		
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*	Λέμφωμα* Κακόηθες μελάνωμα* Λεμφοϋπερπλαστική νόσος μετά τη μεταμόσχευση		Νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του δέρματος*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυτοπενία Αναιμία Λευκοπενία	Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο Ουδετεροπενία	Πανκυτοπενία Θρομβωτική θρομβοκυτοπενική πορφύρα		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης και αναφυλακτοειδούς αντίδρασης)			

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία Υποφωσφοραιμία Υπερλιπιδαιμία (συμπεριλαμβανομένης υπερχοληστεριναιμίας) Υπεργλυκαιμία Υπερτριγλυκεριδαιμία Σακχαρώδης διαβήτης				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία				Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπαθείας
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Περικαρδιακή συλλογή			
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση Λεμφοκήλη	Φλεβική θρόμβωση (συμπεριλαμβανομένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης)	Λεμφοίδημα		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Πνευμονική εμβολή Πνευμονίτις* Υπεζωκοτική συλλογή Επίσταξη	Πνευμονική αιμορραγία	Κυψελιδική πρωτεΐνωση	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος Διάρροια Δυσκοιλιότητα Ναυτία	Παγκρεατίτιδα Στοματίτιδα Ασκίτης			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές (συμπεριλαμβανομένων αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της		Ηπατική ανεπάρκεια*		

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
	αλανίνης και αυξημένης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης)				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Ακμή		Αποφολιδωτική δερματίτιδα	Αγγειίτιδα εξ' υπερευαισθησίας	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Οστεονέκρωση			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία		Νεφρωσικό σύνδρομο (βλ. παράγραφο 4.4) Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση*		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διαταραχές εμμήνου ρύσης (συμπεριλαμβανομένων αμηνόρροιας και μηνορραγίας)	Κύστεις ωοθηκών			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα Περιφερικό οίδημα Πυρεξία Πόνος Καθυστερημένη επούλωση*				
Παρακλινικές εξετάσεις	Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη				

* Βλέπε παράγραφο παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ανοσοκαταστολή αυξάνει την ευαισθησία στην ανάπτυξη λεμφώματος και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιπτώσεις νεφροπάθειας σχετιζόμενης με τον ιό BK, καθώς και περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) σχετιζόμενης με τον ιό JC, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune.

Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όσο αυξάνονται τα ελάχιστα επίπεδα συγκεντρώσεων του σιρόλιμους. Σπάνια έχει αναφερθεί θανατηφόρα ηπατική νέκρωση με αυξημένα τα ελάχιστα επίπεδα συγκεντρώσεων του σιρόλιμους.

Περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και όχι συχνά της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας με οργανούμενη πνευμονία (BOOP) και της πνευμονικής ίνωσης), ορισμένες θανατηφόρες, χωρίς ταυτοποίηση λοιμογόνου παράγοντα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ανοσοκατασταλτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune. Σε μερικές περιπτώσεις, η διάμεση πνευμονοπάθεια υπεστράφη έπειτα από διακοπή ή μείωση της δόσης του Rapamune. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με την αύξηση των ελαχίστων επιπέδων συγκέντρωσης του σιρόλιμους.

Έχει αναφερθεί καθυστερημένη επούλωση μετά από μεταμόσχευση, συμπεριλαμβανομένης διάνοιξης της περιτονίας, μετεγχειρητικής κήλης και διάσπαση της αναστόμωσης (π.χ. σε τραύμα, αγγείο, αεραγωγό, ουρητήρα, χοληφόρα).

Διαταραχές στις παραμέτρους που αφορούν το σπέρμα, έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Rapamune. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναστρέψιμα αμέσως μετά τη διακοπή του Rapamune, στις περισσότερες περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε ασθενείς με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, το σιρόλιμους μπορεί να καθυστερήσει την επαναφορά της νεφρικής λειτουργίας.

Η ταυτόχρονη χρήση του σιρόλιμους με έναν αναστολέα καλσινευρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου/θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας/θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας από τον αναστολέα καλσινευρίνης.

Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση έχει αναφερθεί.

Έχουν γίνει επίσης αναφορές για συσσωρεύσεις υγρού, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, λεμφοιδήματος, υπεζωκοτικής συλλογής και συλλογών του περικαρδίου (συμπεριλαμβανομένων και αιμοδυναμικά σημαντικών συλλογών σε παιδιά και ενήλικες), σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune.

Σε μία μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μετά την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε σιρόλιμους (επιθυμητά επίπεδα 12-20 ng/mL), σε υπό συντήρηση ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η ένταξη στη μελέτη σταμάτησε για το υποσύνολο των ασθενών (n=90) που είχαν σαν αρχική τιμή ρυθμού σπειραματικής διήθησης μικρότερη από 40 ml/λεπτό (βλ. παράγραφο 5.1). Υπήρχε ένα υψηλότερο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας, της οξείας απόρριψης, της απώλειας μοσχεύματος και το θάνατο σε αυτό το σκέλος της αγωγής με σιρόλιμους (n=60, διάμεση τιμή χρόνου μετά τη μεταμόσχευση 36 μήνες).

Έχουν αναφερθεί κύστει ωοθηκών και διαταραχές της εμμήνου ρύσης (συμπεριλαμβανομένης της αμηνόρροιας και της μηνορραγίας). Οι ασθενείς με συμπτωματικές κύστει ωοθηκών θα πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω αξιολόγηση. Η συχνότητα εμφάνισης κύστεων των ωοθηκών ενδέχεται να είναι υψηλότερη σε γυναίκες στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο σε σύγκριση με γυναίκες μετά την

εμμηνόπαυση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι κύστες ωοθηκών και αυτές οι διαταραχές της εμμήνου ρύσης υποχώρησαν μετά τη διακοπή του Rapamune.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με δοσολογία συγκρίσιμη με αυτή που ενδείκνυται για χρήση του Rapamune σε ενήλικες δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ηλικίας κάτω των 18 ετών, υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, που ορίστηκε ως ιστορικό ενός ή περισσότερων επεισοδίων οξείας απόρριψης του αλλογενούς μοσχεύματος και/ή παρουσία χρόνιας νεφροπάθειας του αλλογενούς μοσχεύματος σε βιοψία νεφρού (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση του Rapamune, σε συνδυασμό με αναστολείς καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, διαταραχές λιπιδίων του ορού (συμπεριλαμβανομένων, και όχι μόνο, αυξημένων τριγλυκεριδίων του ορού και χοληστερόλης), και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών. Το θεραπευτικό σχήμα που μελετήθηκε (συνεχής χρήση του Rapamune σε συνδυασμό με αναστολέα καλσινευρίνης) δεν ενδείκνυται για ενήλικους ή παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.1).

Σε μία άλλη μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 20 ετών και κάτω, με σκοπό να αξιολογηθεί η ασφάλεια της προοδευτικής απόσυρσης κορτικοστεροειδούς (ξεκινώντας στους έξι μήνες μετά την μεταμόσχευση) από το ανοσοκατασταλτικό σχήμα που ξεκίνησε στη μεταμόσχευση, το οποίο περιλάμβανε πλήρη δόση Rapamune και αναστολέα καλσινευρίνης σε συνδυασμό με επαγωγή με βασιλιξιμάμπης, 19 (6,9 %) από τους 274 ασθενείς που συμμετείχαν, αναφέρθηκαν να έχουν αναπτύξει λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή μετά από μεταμόσχευση (post-transplant lymphoproliferative disorder-PTLD). Ανάμεσα στους 89 ασθενείς που ήταν γνωστό πριν από τη μεταμόσχευση ότι ήταν αρνητικοί ορολογικά στον ιό Epstein-Barr (EBV), 13 (15,6 %) ασθενείς αναφέρθηκαν να έχουν αναπτύξει PTLD. Όλοι οι ασθενείς που ανέπτυξαν PTLD είχαν ηλικία κάτω των 18 ετών.

Η εμπειρία δεν είναι επαρκής για να συστηθεί η χρήση του Rapamune σε παιδιά και εφήβους (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μια ελεγχόμενη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 89 ασθενείς με ΛΑΜ, 81 εκ των οποίων είχαν σποραδική ΛΑΜ και 42 εξ αυτών εκ των οποίων είχαν λάβει θεραπεία με Rapamune (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ ήταν σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του προϊόντος, για την ένδειξη της προφύλαξης απόρριψης οργάνου σε μεταμόσχευση νεφρού, με την προσθήκη της μείωσης του σωματικού βάρους, η οποία αναφέρθηκε στη μελέτη με μεγαλύτερη επίπτωση κατά τη χρήση του Rapamune σε σύγκριση με την επίπτωση που παρατηρήθηκε με το εικονικό φάρμακο (συχνή 9,5%, έναντι συχνής, 2,6%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Επί του παρόντος, υπάρχει ελάχιστη εμπειρία υπερδοσολογίας. Ένας ασθενής είχε ένα επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής μετά από κατάποση 150 mg Rapamune. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της υπερδοσολογίας είναι σύμφωνες με αυτές που παρατίθενται στην παράγραφο 4.8. Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα πρέπει να εφαρμόζονται γενικά μέτρα υποστήριξης. Βάσει της μικρής

διαλυτότητας στο νερό και της υψηλής σύνδεσης του Rapamune με τα ερυθροκύτταρα και τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αναμένεται ότι το Rapamune δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση σε σημαντικό βαθμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AH01.

Το σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων από ποικίλα ερεθίσματα, διακόπτοντας την εξαρτώμενη και μη εξαρτώμενη από το ασβέστιο ενδοκυττάρια μεταγωγή του σήματος. Μελέτες έδειξαν ότι ο μηχανισμός δράσης του είναι διαφορετικός από αυτόν της κυκλοσπορίνης, του τακρόλιμους και άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Πειραματικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι το σιρόλιμους συνδέεται με την ειδική κυτταροπλασματική πρωτεΐνη FKPB-12 και ότι το σύμπλοκο FKPB 12-σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποίηση του στόχου της Rapamycin στα θηλαστικά (mTOR), που είναι μία σημαντική κίνηση για την προώθηση του κυτταρικού κύκλου. Η αναστολή της mTOR προκαλεί αποκλεισμό πολλών ειδικών σηματοδοτικών μονοπατιών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναστολή της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων, η οποία οδηγεί σε ανοσοκαταστολή.

Στα ζώα, το σιρόλιμους επηρεάζει άμεσα την ενεργοποίηση των Τ και Β κυττάρων, καταστέλλοντας έτσι αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως η απόρριψη του αλλογενούς μοσχεύματος.

Η ΛΑΜ περιλαμβάνει διήθηση του πνευμονικού ιστού με κύτταρα τύπου λείων μυών που φέρουν αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του συμπλέγματος της οζώδους σκλήρυνσης (tuberous sclerosis complex, TSC) (κύτταρα ΛΑΜ). Η απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου TSC ενεργοποιεί την οδό σηματοδότησης mTOR, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απελευθέρωση λεμφαγγειογενετικών αυξητικών παραγόντων. Το σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποιημένη οδό mTOR και, συνεπώς, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ΛΑΜ.

Κλινικές μελέτες

Προφύλαξη απόρριψης οργάνων

Ασθενείς με χαμηλό ή μέτριο ανοσολογικό κίνδυνο μελετήθηκαν σε μελέτες συντήρησης στη Φάση 3 με Rapamune και σταδιακή διακοπή κυκλοσπορίνης, στις οποίες περιλαμβάνονταν ασθενείς που έλαβαν νεφρικό αλλομόσχευμα από αποθανόντα ή ζώντα δότη. Επιπρόσθετα, περιλήφθηκαν επανα-μεταμοσχευμένοι λήπτες των οποίων τα προηγούμενα μοσχεύματα επέζησαν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η κυκλοσπορίνη δεν διακόπηκε σε ασθενείς με επεισόδια οξείας απόρριψης Banff Grade 3, οι οποίοι χρειάστηκαν αιμοκάθαρση, είχαν επίπεδα κρεατινίνης στον ορό υψηλότερα των 400 μmol/L ή είχαν ανεπαρκή νεφρική λειτουργία, ώστε να στοιχειοθετείται διακοπή της κυκλοσπορίνης. Ασθενείς με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος, δεν μελετήθηκαν σε επαρκή αριθμό σε μελέτες συντήρησης με Rapamune και σταδιακή διακοπή κυκλοσπορίνης και γι' αυτό δεν συνιστάται να περιλαμβάνονται σε αυτό το θεραπευτικό σχήμα.

Στο 12°, 24° και 36° μήνα, η επιβίωση μοσχεύματος και ασθενούς ήταν παρόμοια για τις δύο ομάδες. Στο 48° μήνα, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος υπέρ της ομάδας που έλαβε Rapamune μετά τη διακοπή κυκλοσπορίνης, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε Rapamune σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη (είτε συμπεριλάβουμε είτε όχι τους ασθενείς, οι οποίοι για διάφορους λόγους, έπαυσαν να παρακολουθούνται). Το ποσοστό της πρώτης απόρριψης, που αποδείχθηκε με βιοψία, ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα που διέκοψε τη κυκλοσπορίνη έναντι της ομάδας που συνέχισε τη λήψη κυκλοσπορίνης, κατά τη διάρκεια την περιόδου μετά την τυχαίοποίηση έως τον 12° μήνα (9,8 % έναντι 4,2 %, αντίστοιχα). Μετέπειτα, η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν σημαντική.

Ο μέσος υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) στους 12, 24, 36, 48 και 60 μήνες ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς που ελάμβαναν Rapamune μετά τη διακοπή κυκλοσπορίνης, έναντι αυτών που ελάμβαναν Rapamune μαζί με κυκλοσπορίνη. Βάσει της ανάλυσης των στοιχείων από το 36^ο μήνα και μετά, τα οποία έδειξαν μία αυξανόμενη διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος και στη νεφρική λειτουργία, καθώς επίσης και σημαντικά χαμηλότερη αρτηριακή πίεση στην ομάδα που διέκοψε τη κυκλοσπορίνη, αποφασίσθηκε η διακοπή της μελέτης των ασθενών στην ομάδα χορήγησης Rapamune μαζί με κυκλοσπορίνη. Έως τον 60^ο μήνα, η επίπτωση μη δερματικών κακοηθειών ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ασθενών που συνέχισαν τη λήψη κυκλοσπορίνης, σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στους οποίους διεκόπη η κυκλοσπορίνη (8,4 % έναντι 3,8 %, αντίστοιχα). Για καρκινώματα του δέρματος, ο μέσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση ήταν σημαντικά καθυστερημένος.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αλλαγής θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε Rapamune, σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού στο στάδιο συντήρησης (6-120 μήνες μετά τη μεταμόσχευση), αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη, με διαστρωμάτωση βάσει GFR κατά την έναρξη (20-40 mL/min έναντι >40 mL/min).

Οι συγχορηγούμενοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες περιελάμβαναν μυκοφαινόλη μοφετίλ, αζαθειοπρίνη και κορτικοστεροειδή.

Η ένταξη στη μελέτη ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη κατώτερο των 40 mL/min, διακόπηκε λόγω διαφορών σε ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην ομάδα ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 mL/min, η νεφρική λειτουργία δε βελτιώθηκε συνολικά. Οι ρυθμοί οξείας απόρριψης, απώλειας του μοσχεύματος και θανάτου ήταν παρόμοιοι στον 1^ο και 2^ο χρόνο. Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία εμφανίστηκαν συχνότερα τους πρώτους 6 μήνες μετά την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune. Στην ομάδα ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 mL/min, η μέση και διάμεση τιμή του λόγου της πρωτεΐνης στα ούρα έναντι της κρεατινίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα ασθενών με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης στον 24^ο μήνα (βλ. παράγραφο 4.4). Νέα έναρξη νεφρωσικού συνδρόμου επίσης αναφέρθηκε (βλ. παράγραφο 4.8).

Στα 2 χρόνια, ο ρυθμός των μη-μελανωματικών δερματικών κακοηθειών ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα ασθενών με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης (1,8 % και 6,9 %). Σε μία υπο-ομάδα των ασθενών της μελέτης με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 mL/min και φυσιολογική αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα, το GFR ήταν υψηλότερο στον 1^ο και 2^ο χρόνο σε ασθενείς με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με την υπο-ομάδα ασθενών στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης. Οι ρυθμοί οξείας απόρριψης, απώλειας του μοσχεύματος και θανάτου ήταν παρόμοιοι, όμως η αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα αυξήθηκε στο σκέλος αγωγής Rapamune σε αυτή την υπο-ομάδα.

Σε μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, είτε άλλαξαν θεραπευτική αγωγή από τακρόλιμους σε σιρόλιμους 3 έως 5 μήνες μετά τη μεταμόσχευση είτε παρέμειναν σε τακρόλιμους, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στη νεφρική λειτουργία στα 2 χρόνια. Υπήρξαν σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (99,2% έναντι 91,1% $p=0,002^*$) και περισσότερα επεισόδια διακοπής της θεραπευτικής αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (26,7% έναντι 4,1% $p<0,001^*$) στην ομάδα με την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε σιρόλιμους σε σύγκριση με την ομάδα του τακρόλιμους. Συνολικά, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η επίπτωση της επιβεβαιωμένης μέσης βιοψίας οξείας απόρριψης ήταν σημαντικά υψηλότερη ($p=0,020^*$) για τους ασθενείς στην ομάδα του σιρόλιμους (11, 8,4%) σε σύγκριση με την ομάδα του τακρόλιμους (2, 1,6%) σε περίοδο 2 χρόνων. Οι περισσότερες απορρίψεις ήταν ήπιες βαρύτητας (8 από 9 [89%] BCAR μέσω T κυττάρων, 2 από 4 [50%] BCAR διαμεσολαβούμενη από αντισώματα) στην ομάδα του σιρόλιμους. Οι ασθενείς που κατέδειξαν τόσο διαμεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη όσο και διαμεσολαβούμενη από T κύτταρα απόρριψη στην ίδια βιοψία καταμετρήθηκαν μία φορά στην κάθε κατηγορία. Περισσότεροι

ασθενείς με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε σιρόλιμους ανέπτυξαν νέο-εμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, που ορίζεται ως 30 ημέρες ή περισσότερες συνεχούς, ή τουλάχιστον 25 ημέρες χωρίς διακοπή (χωρίς κενό), χρήσης οποιασδήποτε αντιδιαβητικής θεραπευτικής αγωγής μετά την τυχαιοποίηση, τιμή γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dL ή τιμή γλυκόζης χωρίς νηστεία ≥ 200 mg/dL μετά την τυχαιοποίηση (18,3% έναντι 5,6% $p=0,025^*$). Στην ομάδα του σιρόλιμους παρατηρήθηκε χαμηλότερη επίπτωση καρκινώματος δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (0% έναντι 4,9%).

*Σημείωση: οι τιμές p δεν είναι προσαρμοσμένες για πολλαπλούς στατιστικούς ελέγχους.

Σε δύο πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, οι *de novo* ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα που τους χορηγήθηκε σιρόλιμους, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 είχαν σημαντικά υψηλότερους ρυθμούς οξείας απόρριψης και αριθμητικά περισσότερους θανάτους, σε σύγκριση με τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε αναστολέας της καλσινευρίνης, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 (βλ. παράγραφο 4.4). Η νεφρική λειτουργία δεν ήταν καλύτερη στο σκέλος *de novo* χορήγησης σιρόλιμους χωρίς έναν αναστολέα καλσινευρίνης. Ένα συντομότερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα από daclizumab χρησιμοποιήθηκε σε μία από αυτές τις μελέτες.

Σε μια τυχαιοποιημένη συγκριτική αξιολόγηση της ραμπριλίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που μετέβησαν από αναστολείς καλσινευρίνης σε σιρόλιμους, παρατηρήθηκε διαφορά όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών που παρουσίασαν BCAR μέσα σε διάστημα 52 εβδομάδων [13 (9,5%) έναντι 5 (3,2%), αντίστοιχα, $p=0,073$]. Οι ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με ραμπριλίνη των 10 mg είχαν υψηλότερο ποσοστό BCAR (15%) συγκριτικά με τους ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με ραμπριλίνη των 5 mg (5%). Οι περισσότερες απορρίψεις προέκυψαν εντός των πρώτων έξι μηνών μετά την αλλαγή και ήταν ήπιας σοβαρότητας. Δεν αναφέρθηκαν απώλειες μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με λεμφαγγειολειομυωμάτωση (Σποραδική ΛΑΜ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rapamune για τη θεραπεία της σποραδικής ΛΑΜ αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη δοκιμή. Αυτή η μελέτη συνέκρινε το Rapamune (προσαρμοσμένη δόση σε 5-15 ng/ml) με εικονικό φάρμακο για περίοδο θεραπείας 12 μηνών, ακολουθούμενη από περίοδο παρατήρησης 12 μηνών σε ασθενείς με TSC-ΛΑΜ ή σποραδική ΛΑΜ. Ογδόντα εννιά (89) ασθενείς εντάχθηκαν σε 13 κέντρα της μελέτης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, τον Καναδά και την Ιαπωνία, εκ των οποίων 81 ασθενείς είχαν σποραδική ΛΑΜ. Από αυτούς τους ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, 39 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου και 42 ασθενείς στη λήψη Rapamune. Τα βασικά κριτήρια ένταξης ήταν οεκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) μετά τη χρήση βρογχοδιασταλτικών $\leq 70\%$ του προβλεπόμενου κατά τη διάρκεια της επίσκεψης της έναρξης. Σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν μετρίως προχωρημένη πνευμονοπάθεια, με FEV1 $49,2 \pm 13,6\%$ (μέση τιμή $\pm$ SD) της προβλεπόμενης τιμής. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η διαφορά μεταξύ των ομάδων στον ρυθμό μεταβολής (κλίση) στον FEV1. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, η μέση τιμή $\pm$ SE της κλίσης FEV1 ήταν -12 ± 2 ml ανά μήνα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και $0,3 \pm 2$ ml ανά μήνα στην ομάδα του Rapamune ($p<0,001$). Η απόλυτη διαφορά μεταξύ των ομάδων στη μέση μεταβολή στον FEV1 κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ήταν 152 ml ή περίπου 11% του μέσου FEV1 κατά την έναρξη.

Σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, η ομάδα του σιρόλιμους παρουσίασε βελτίωση από την έναρξη έως τους 12 μήνες στις μετρήσεις της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (-12 ± 3 έναντι 7 ± 3 ml ανά μήνα, αντίστοιχα, $p<0,001$), του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα D στον ορό (VEGF-D, $-8,6 \pm 15,2$ έναντι $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml ανά μήνα, αντίστοιχα, $p<0,001$) και της ποιότητας ζωής (Βαθμολογία οπτικής αναλογικής κλίμακας – ποιότητας ζωής [Visual Analogue Scale – Quality of Life, VAS-QOL]: $-0,3 \pm 0,2$ έναντι $0,4 \pm 0,2$ ανά μήνα, αντίστοιχα, $p=0,022$) και της λειτουργικής απόδοσης ($-0,009 \pm 0,005$ έναντι $0,004 \pm 0,004$ ανά μήνα, αντίστοιχα, $p=0,044$) σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε αυτό το μεσοδιάστημα στη μεταβολή της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, της 6-λεπτης

δοκιμασίας βάδισης, της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων για μονοξείδιο του άνθρακα ή στη γενική βαθμολογία ευζωίας, σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Rapamune αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 36 μηνών, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας κάτω των 18 ετών, υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, που ορίστηκε ως ιστορικό ενός ή περισσότερων επεισοδίων οξείας απόρριψης του αλλογενούς μοσχεύματος και/ή παρουσία χρόνιας νεφροπάθειας του αλλογενούς μοσχεύματος σε βιοψία νεφρού. Τα άτομα επρόκειτο να λάβουν Rapamune (με συγκεντρώσεις στόχους του σιρόλιμους από 5 έως 15 ng/ml) σε συνδυασμό με αναστολέα καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή ή επρόκειτο να λάβουν ανοσοκαταστολή βασισμένη σε αναστολέα καλσινευρίνης χωρίς το Rapamune. Η ομάδα του Rapamune απέτυχε να αποδείξει ανωτερότητα έναντι της ομάδας ελέγχου με βάση το πρώτο περιστατικό οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένο με βιοψία, την απώλεια μοσχεύματος ή θάνατο. Σε κάθε ομάδα παρουσιάστηκε ένας θάνατος. Η χρήση του Rapamune σε συνδυασμό με αναστολέα της καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, διαταραχές λιπιδίων στον ορό (συμπεριλαμβανομένων, και όχι μόνο, αυξημένων τριγλυκεριδίων του ορού και ολικής χοληστερόλης) και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία παιδιατρική κλινική μελέτη μεταμόσχευσης παρουσιάστηκε μη αποδεκτή υψηλή συχνότητα PTLD όταν χορηγήθηκε πλήρης δόση Rapamune σε παιδιά και εφήβους επιπρόσθετα με πλήρη δόση αναστολέων της καλσινευρίνης, σε συνδυασμό με βασιλιξιμάμπη και κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία αναδρομική αξιολόγηση της ηπατικής φλεβοαποφρακτικής νόσου (veno-occlusive disease, VOD) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά από πλήρη μυελοκαταστολή χρησιμοποιώντας κυκλοφωσφαμίδη και ολική σωματική ακτινοβολία, παρατηρήθηκε μία αυξημένη επίπτωση ηπατικής φλεβοαποφρακτικής νόσου σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε Rapamune, ειδικά με ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Πόσιμο διάλυμα

Μετά τη χορήγηση του πόσιμου διαλύματος Rapamune, το σιρόλιμους απορροφάται ταχέως και επιτυγχάνει τη μέγιστη συγκέντρωση σε 1 ώρα στα υγιή άτομα που λαμβάνουν εφάπαξ δόσεις και σε 2 ώρες σε ασθενείς με σταθερά νεφρικά αλλομοσχεύματα που λαμβάνουν πολλαπλές δόσεις. Η συστηματική διαθεσιμότητα του σιρόλιμους, σε συνδυασμό με την παράλληλη χορήγηση κυκλοσπορίνης (Sandimmune), είναι περίπου 14 %. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέση συγκέντρωση του σιρόλιμους στο αίμα αυξάνεται περίπου στο 3πλάσιο. Ο τελικός χρόνος ημιζωής σε ασθενείς με σταθερό νεφρικό μόσχευμα, μετά από πολλαπλές δόσεις από του στόματος ήταν 62 ± 16 ώρες. Ωστόσο, ο δραστηκός χρόνος ημιζωής είναι μικρότερος και οι μέσες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν μετά 5 έως 7 ημέρες. Η αναλογία αίματος προς πλάσμα (Α/Π) είναι 36 και υποδεικνύει ότι το σιρόλιμους κατανέμεται εκτενώς στα έμμορφα συστατικά του αίματος.

Το σιρόλιμους αποτελεί υπόστρωμα τόσο για το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) όσο και τη γλυκοπρωτεΐνη P. Το σιρόλιμους μεταβολίζεται εκτενώς με Ο-διμεθυλίωση και/ή υδροξυλίωση. Στο ολικό αίμα αναγνωρίζονται επτά κύριοι μεταβολίτες, περιλαμβανομένων των υδροξυλ-, διμεθυλ- και υδροξυδιμεθυλ-. Το σιρόλιμους είναι η κύρια ένωση στο ανθρώπινο ολικό αίμα και συνεισφέρει πλέον του 90% στην ανοσοκατασταλτική δραστηκότητα. Μετά από μία δόση [^{14}C] σιρόλιμους σε υγιείς εθελοντές, η πλειοψηφία (91,1%) της ραδιενέργειας βρέθηκε στα κόπρανα και μόνο ένα μικρό ποσοστό (2,2%) απεκκρίθηκε στα ούρα.

Οι κλινικές μελέτες του Rapamune δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών, προκειμένου να καθοριστεί εάν θα ανταποκριθούν διαφορετικά από τους νεώτερους ασθενείς.

Δεδομένα που αφορούν τις κατώτερες συγκεντρώσεις σιρόλιμους σε 35 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών με νεφρικό μόσχευμα ήταν παρόμοια με αυτά του πληθυσμού ενηλίκων (n=822), ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς σε αιμοκάθαρση (30 % έως 50 % μείωση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης), στο εύρος ηλικιών 5 έως 11 ετών και 12 έως 18 ετών, η μέση διορθωμένη CL/F ανάλογα με το σωματικό βάρος, ήταν υψηλότερη για νεότερους παιδιατρικούς ασθενείς (580 ml/h/kg) απ' ό,τι για παιδιατρικούς ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (450 ml/h/kg), συγκριτικά με τους ενήλικες (287 ml/h/kg). Υπήρξε μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ατόμων στην ίδια ηλικιακή ομάδα.

Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μετρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες ως προς την συγκέντρωση, σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, οι οποίοι λάμβαναν επίσης κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Ο στόχος για κατώτερα επίπεδα συγκεντρώσεων ήταν 10-20 ng/ml. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, 8 παιδιά ηλικίας 6-11 ετών έλαβαν μέση $\pm$ SD τιμή δόσεων των $1,75 \pm 0,71$ mg/ημέρα ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), ενώ 14 έφηβοι ηλικίας 12-18 ετών έλαβαν μέση $\pm$ SD τιμή δόσεων των $2,79 \pm 1,25$ mg/ημέρα ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Τα μικρότερα παιδιά είχαν υψηλότερη διορθωμένη CL/F ανάλογα με το σωματικό βάρος CL/F (214 ml/h/kg), σε σύγκριση με τους εφήβους (136 ml/h/kg). Τα στοιχεία αυτά καταδεικνύουν ότι τα μικρότερα παιδιά μπορεί να απαιτούν υψηλότερες δόσεις προσαρμοσμένες στο σωματικό βάρος, από αυτές των εφήβων και ενηλίκων, προκειμένου να επιτύχουν παρόμοιες συγκεντρώσεις στόχους. Ωστόσο, η ανάπτυξη τέτοιων ειδικών δοσολογικών συστάσεων για τα παιδιά απαιτεί περισσότερα στοιχεία προκειμένου να επιβεβαιωθούν με σιγουριά.

Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (ταξινόμηση A ή B κατά Child-Pugh), οι μέσες τιμές AUC και $t_{1/2}$ για το σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 61 % και 43 %, αντίστοιχα και η CL/F μειώθηκε 33 %, συγκριτικά με τα φυσιολογικά υγιή άτομα. Σε ασθενείς με σοβαρή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορία C στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh), οι μέσες τιμές AUC και $t_{1/2}$ για το σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 210 % και 170 %, αντίστοιχα και η CL/F μειώθηκε 67 %, συγκριτικά με τα φυσιολογικά υγιή άτομα. Ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής παρατήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, με καθυστέρηση στην επίτευξη της σταθεροποιημένης κατάστασης.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η φαρμακοκινητική του σιρόλιμους ήταν παρόμοια στους διάφορους πληθυσμούς με νεφρική λειτουργία κυμαινόμενη από φυσιολογική έως ανύπαρκτη (ασθενείς σε αιμοκάθαρση).

Λεμφαγγειολειομυώματωση (LAM)

Σε μια κλινική δοκιμή ασθενών με LAM, η διάμεση ελάχιστη συγκέντρωση του σιρόλιμους στο ολικό αίμα μετά από 3 εβδομάδες λήψης δισκίων σιρόλιμους σε δόση 2 mg/ημέρα ήταν 6,8 ng/ml (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 4,6 έως 9,0 ng/ml, n=37). Με έλεγχο της συγκέντρωσης (συγκεντρώσεις στόχοι 5 έως 15 ng/ml), η διάμεση συγκέντρωση του σιρόλιμους στο τέλος των 12 μηνών θεραπείας ήταν 6,8 ng/ml (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 5,9 έως 8,9 ng/ml, n=37).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες: σχηματισμός κενотоπιών σε κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, εκφύλιση ορχικών σωληναρίων, έλκη γαστρεντερικού, οστικά κατάγματα και πόροι, ηπατική αιμοποίηση και πνευμονική φωσφολιπιδίωση.

Το σιρόλιμους δεν ήταν μεταλλαξιογόνο στις *in vitro* δοκιμές βακτηριακής αναστροφής μετάλλαξης, στη δοκιμή χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε κύτταρα Ωοθήκης Κινέζικου κρικητού, στη μεταλλαξιογόνο δοκιμή με κύτταρα λεμφώματος ποντικού ή στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμή ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης σε επίμυες και αρουραίους έδειξαν αυξημένη επίπτωση λεμφωμάτων (αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες), ηπατοκυτταρικού αδενώματος και καρκινώματος (αρσενικοί επίμυες) και κοκκιοκυτταρικής λευχαιμίας (θηλυκοί επίμυες). Είναι γνωστό ότι μπορεί να συμβούν κακοήθειες (λέμφωμα) δευτερευόντως από τη χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς. Σε επίμυες, αυξήθηκαν οι χρόνιες ελκωτικές βλάβες του δέρματος. Οι αλλαγές μπορεί να σχετίζονται με τη χρόνια ανοσοκαταστολή. Στους αρουραίους, τα αδενώματα των διαμέσων κυττάρων των όρχεων ήταν πιθανώς ενδεικτικά μίας απάντησης στην ωχρινοποιητική ορμόνη, ειδική του είδους και συνήθως θεωρούνται περιορισμένης κλινικής σημασίας.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή παρατηρήθηκε μειωμένη γονιμότητα στους αρσενικούς αρουραίους. Σε μελέτη 13 εβδομάδων σε αρουραίους αναφέρθηκαν μερικώς αναστρέψιμες μειώσεις στις μετρήσεις του σπέρματος. Ελάττωση στο βάρος των όρχεων και/ή ιστολογικές βλάβες (π.χ. ατροφία των σωληναρίων και γιγαντιαία κύτταρα των σωληναρίων) παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και σε μία μελέτη με πιθήκους. Στους αρουραίους το σιρόλιμους προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα, η οποία εκδηλώθηκε με θνησιμότητα και μειωμένο βάρος εμβρύων (με τις σχετικές καθυστερήσεις στην οστέωση του σκελετού) (βλ. παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 80 (E433)

Phosal 50 PG (φωσφατιδυλχολίνη, προπυλενογλυκόλη [E1520], μονο-και διγλυκερίδια, αιθανόλη, λιπαρά οξέα σόγιας και ασκορβυλεστέρας παλμιτικής).

6.2 Ασυμβατότητες

Το Rapamune δεν πρέπει να διαλύεται σε χυμό γκρέιπφρουτ ή σε οποιοδήποτε άλλο υγρό εκτός από νερό ή χυμό πορτοκάλι. (βλ. παράγραφο 6.6).

Το πόσιμο διάλυμα Rapamune περιέχει πολυσορβικό-80, που είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό εκχύλισης του di-(2-φθαλικού αιθυλεξυλεστέρα (DEHP) από το πολυβινυλοχλωρίδιο (PCV). Είναι σημαντικό να ακολουθούνται οι οδηγίες για άμεση πόση του ποσίου διαλύματος Rapamune, όταν χρησιμοποιείται ένας πλαστικός περιέκτης για την αραίωση και/ή τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6).

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

30 ημέρες για την ανοιγμένη φιάλη.

24 ώρες για τη δοσολογική σύριγγα (σε θερμοκρασία δωματίου, αλλά να μην υπερβαίνει τους 25°C).

Μετά την αραίωση, (βλ. παράγραφο 6.6) το παρασκεύασμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Εάν είναι απαραίτητο, ο ασθενής μπορεί να φυλάξει τις φιάλες σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25°C για ένα μικρό χρονικό διάστημα (24 ώρες).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά τη διάλυση φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε συσκευασία περιέχει: μία φιάλη (γυαλί καφέ χρώματος) με 60 ml διάλυμα Rapamune, έναν προσαρμογέα σύριγγας, 30 δοσολογικές σύριγγες (πολυπροπυλένιο καφέ χρώματος) και μία θήκη μεταφοράς σύριγγας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού:

Η δοσολογική σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται για να ληφθεί η συνταγογραφημένη ποσότητα Rapamune από τη φιάλη. Αδειάστε τη σωστή ποσότητα Rapamune από τη σύριγγα μόνο σε ένα γυάλινο ή πλαστικό περιέκτη με τουλάχιστον 60 ml νερού ή χυμού πορτοκαλιού. Κανένα άλλο υγρό, συμπεριλαμβανομένου του χυμού γκρέιπφρουτ, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αραιώση. Αναδεύστε έντονα και πιείτε το αμέσως. Ξαναγεμίστε τον περιέκτη με επιπλέον όγκο (120 ml τουλάχιστον) νερού ή χυμού πορτοκαλιού, αναδεύστε έντονα, και πιείτε το αμέσως.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/171/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Μαρτίου 2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Μαρτίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία
Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία
Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 0,5 mg σιρόλιμους.

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 1 mg σιρόλιμους.

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 2 mg σιρόλιμους.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 86,4 mg λακτόζης μονοϋδρικής και 215,7 mg σακχαρόζης.

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 86,4 mg λακτόζης μονοϋδρικής και 215,8 mg σακχαρόζης.

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 86,4 mg λακτόζης μονοϋδρικής και 214,4 mg σακχαρόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο δισκίο (δισκίο).

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία
Επικαλυμμένο δισκίο, χρώματος ανοιχτού καφέ και τριγωνικού σχήματος, με την ένδειξη “RAPAMUNE 0.5 mg” στην μία πλευρά.

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία
Επικαλυμμένο δισκίο, χρώματος λευκού και τριγωνικού σχήματος, με την ένδειξη “RAPAMUNE 1 mg” στην μία πλευρά.

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία
Επικαλυμμένο δισκίο, χρώματος κίτρινου έως μπεζ και τριγωνικού σχήματος, με την ένδειξη “RAPAMUNE 2 mg” στην μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rapamune ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων με χαμηλό έως μέτριο ανοσολογικό κίνδυνο, που λαμβάνουν νεφρικό μόσχευμα. Συνιστάται να χρησιμοποιείται το Rapamune αρχικά σε συνδυασμό με μικρογαλάκτωμα κυκλοσπορίνης και κορτικοστεροειδή για 2

έως 3 μήνες. Το Raramune μπορεί να συνεχιστεί ως θεραπεία συντήρησης μαζί με κορτικοστεροειδή, μόνο εάν το μικρογαλάκτωμα κυκλοσπορίνης μπορεί να διακοπεί σταδιακά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το Raramune ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με σποραδική λεμφαγγειολειομυωμάτωση, με μέτρια πνευμονοπάθεια ή φθίνουσα πνευμονική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Προφύλαξη απόρριψης οργάνων

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παραμένει υπό την καθοδήγηση ενός ιατρού εξειδικευμένου στις μεταμοσχεύσεις.

Αρχική θεραπεία (2 έως 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση)

Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για το Raramune είναι εφάπαξ δόση εφόδου 6 mg από στόματος, χορηγούμενη όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά τη μεταμόσχευση, ακολουθούμενη από 2 mg μία φορά την ημέρα έως ότου είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα της παρακολούθησης των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. *Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης*). Στη συνέχεια η δόση του Raramune πρέπει να εξατομικεύεται έτσι ώστε οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του στο ολικό αίμα (C0/trough) να κυμαίνονται μεταξύ 4 και 12 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος). Η θεραπεία με Raramune θα πρέπει να βελτιστοποιηθεί με σταδιακή μείωση της δοσολογίας των στεροειδών και του μικρογαλακτώματος κυκλοσπορίνης. Το προτεινόμενο εύρος της ελάχιστης συγκέντρωσης κυκλοσπορίνης (C0/trough) για τους πρώτους 2-3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση είναι 150-400 ng/ml (μονοκλωνική μέθοδος ή άλλη ισότιμη τεχνική) (βλ. παράγραφο 4.5).

Για να ελαχιστοποιηθούν οι διακυμάνσεις, το Raramune θα πρέπει να λαμβάνεται σε σταθερό χρονικό συσχετισμό με την κυκλοσπορίνη, 4 ώρες μετά τη χορήγηση της κυκλοσπορίνης, αλλά πάντα είτε με είτε χωρίς φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2).

Θεραπεία συντήρησης

Η κυκλοσπορίνη θα πρέπει να διακόπτεται σταδιακά μέσα σε 4 έως 8 εβδομάδες και η δόση του Raramune θα πρέπει να ρυθμίζεται για να επιτευχθούν ελάχιστες συγκεντρώσεις στο ολικό αίμα 12 έως 20 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος, βλ. *Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης*). Το Raramune θα πρέπει να δίνεται με κορτικοστεροειδή. Σε ασθενείς στους οποίους η διακοπή της κυκλοσπορίνης είναι είτε αποτυχημένη είτε δεν μπορεί να δοκιμαστεί, ο συνδυασμός της κυκλοσπορίνης και του Raramune δεν θα πρέπει να διατηρείται για περισσότερο από 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Σε αυτούς τους ασθενείς όταν είναι κλινικά κατάλληλο, το Raramune θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει έναρξη ενός εναλλακτικού ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης

Τα επίπεδα σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στους ακόλουθους πληθυσμούς:

- (1) σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
- (2) όταν χορηγούνται συγχρόνως επαγωγείς ή αναστολείς του CYP3A4 ή/και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και μετά από τη διακοπή τους (βλ. παράγραφο 4.5) και/ή
- (3) εάν η δοσολογία της κυκλοσπορίνης μειωθεί σημαντικά ή διακοπεί, καθώς αυτοί οι πληθυσμοί είναι πολύ πιθανό να έχουν ειδικές δοσολογικές απαιτήσεις.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος δεν θα πρέπει να αποτελεί τη μόνη βάση για την προσαρμογή της θεραπείας με σιρόλιμους. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στα κλινικά σημεία/συμπτώματα, στις βιοψίες ιστών και στις εργαστηριακές παραμέτρους.

Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν 2 mg Rapamune 4 ώρες μετά την κυκλοσπορίνη είχαν ελάχιστα επίπεδα σιρόλιμους στο ολικό αίμα εντός του επιθυμητού εύρους τιμών από 4 έως 12 ng/ml (εκπεφρασμένες σε τιμές χρωματογραφικής μεθόδου). Η βέλτιστη θεραπεία απαιτεί παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος σε όλους τους ασθενείς.

Ιδανικότερα, οι προσαρμογές των δόσεων του Rapamune πρέπει να βασίζονται σε περισσότερες από μία μετρήσεις του ελάχιστου επιπέδου το οποίο λαμβάνεται τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την τελευταία αλλαγή δοσολογίας.

Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν από το πόσιμο διάλυμα Rapamune σε θεραπεία με δισκία διατηρώντας τα ίδια mg. Συνιστάται ο έλεγχος του ελάχιστου επιπέδου να γίνεται 1 ή 2 εβδομάδες μετά από αλλαγή της δοσολογικής μορφής ή περιεκτικότητας του δισκίου, έτσι ώστε να επιβεβαιώνεται ότι η ελάχιστη συγκέντρωση είναι μέσα στα συνιστώμενα όρια.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, συνιστάται το εύρος των ελαχίστων επιπέδων να κυμαίνεται από 12 έως 20 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος). Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει τον μεταβολισμό του σιρόλιμους και κατά συνέπεια τα επίπεδα του σιρόλιμους θα μειωθούν όταν η κυκλοσπορίνη διακοπεί, εκτός εάν η δόση του σιρόλιμους αυξηθεί. Κατά μέσο όρο, η δόση του σιρόλιμους χρειάζεται να είναι 4 φορές υψηλότερη για να αντισταθμίζεται τόσο η απουσία της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης (2 φορές αύξηση) όσο και οι ενίσχυση της ανοσοκαταστολής που απαιτείται σε απουσία της κυκλοσπορίνης (2 φορές αύξηση). Ο ρυθμός αύξησης της δόσης του σιρόλιμους θα πρέπει να αντιστοιχεί στον ρυθμό διακοπής της κυκλοσπορίνης.

Εάν απαιτείται(ούνται) περαιτέρω προσαρμογή(ές) της δόσης κατά τη θεραπεία συντήρησης (μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης), στους περισσότερους ασθενείς οι προσαρμογές αυτές μπορούν να γίνουν με βάση την αρχή της αναλογίας: νέα δόση Rapamune=τρέχουσα δόση x (συγκέντρωση στόχος/τρέχουσα συγκέντρωση). Μία δόση εφόδου μπορεί να χρειαστεί να χορηγηθεί επιπρόσθετα σε μία νέα δόση συντήρησης όταν είναι αναγκαίο να αυξηθούν σημαντικά τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης του σιρόλιμους: δόση εφόδου Rapamune=3 x (νέα δόση συντήρησης – τρέχουσα δόση συντήρησης). Η μέγιστη δόση Rapamune που χορηγείται σε μία ημέρα δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg. Εάν η εκτιμώμενη ημερήσια δόση υπερβαίνει τα 40 mg λόγω της προσθήκης μίας δόσης εφόδου, η δόση εφόδου θα πρέπει να χορηγείται εντός 2 ημερών. Τα ελάχιστα επίπεδα συγκέντρωσης του σιρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον 3 έως 4 ημέρες μετά τη(τις) δόση(εις) εφόδου.

Το προτεινόμενο εύρος τιμών των ελαχίστων συγκεντρώσεων 24ώρου για το σιρόλιμους βασίζεται σε χρωματογραφικές μεθόδους. Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές μέθοδοι για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Σήμερα στην κλινική πρακτική, οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα προσδιορίζονται τόσο με χρωματογραφικές όσο και με ανοσοενζυμικές μεθόδους. Οι τιμές των συγκεντρώσεων που λαμβάνονται από τις δύο αυτές διαφορετικές μεθόδους δεν είναι συγκρίσιμες. Όλες οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους που αναφέρονται στην παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος είχαν μετρηθεί είτε χρησιμοποιώντας χρωματογραφικές μεθόδους ή έχουν μετατραπεί στις αντίστοιχες μονάδες της χρωματογραφικής μεθόδου. Προσαρμογές στο επιθυμητό εύρος τιμών θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό των ελαχίστων επιπέδων συγκέντρωσης του σιρόλιμους. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα εξαρτώνται από τη μέθοδο και το εργαστήριο και μπορεί να μεταβληθούν με το χρόνο, η ρύθμιση του επιθυμητού εύρους τιμών πρέπει να βασιστεί σε λεπτομερή γνώση της συγκεκριμένης μεθόδου που χρησιμοποιείται στο εκάστοτε εργαστήριο. Οι ιατροί συνεπώς θα πρέπει να ενημερώνονται συνεχώς από τους υπεύθυνους αντιπροσώπους των τοπικών τους εργαστηρίων σχετικά με την απόδοση της μεθόδου που χρησιμοποιείται τοπικά για τον καθορισμό των επιπέδων του σιρόλιμους.

Ασθενείς με σποραδική λεμφαγγειοлейωμωμάτωση (Σποραδική ΛΑΜ)

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παραμένει υπό την καθοδήγηση ενός ιατρού εξειδικευμένου στις μεταμοσχεύσεις.

Για ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, η αρχική δόση Rapamune θα πρέπει να είναι 2 mg/ημέρα. Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να μετρώνται σε 10 έως 20 ημέρες, με προσαρμογή της δοσολογίας για τη διατήρηση των συγκεντρώσεων μεταξύ 5 έως 15 ng/ml.

Στους περισσότερους ασθενείς, οι προσαρμογές της δόσης μπορούν να γίνουν με βάση την αρχή της αναλογίας: νέα δόση Rapamune = τρέχουσα δόση x (συγκέντρωση στόχος/τρέχουσα συγκέντρωση). Οι συχνές προσαρμογές της δόσης του Rapamune με βάση τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους σε μη σταθερή κατάσταση μπορεί να οδηγήσουν σε υπερδοσολογία ή υποδοσολογία, επειδή το σιρόλιμους έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής. Μετά την προσαρμογή της δόσης συντήρησης του Rapamune, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη νέα δόση συντήρησης για τουλάχιστον 7 έως 14 ημέρες πριν από την περαιτέρω προσαρμογή της δοσολογίας, με την παρακολούθηση της συγκέντρωσης. Μετά την επίτευξη σταθερής δόσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου τουλάχιστον κάθε 3 μήνες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες για τη θεραπεία της σποραδικής ΛΑΜ διάρκειας άνω του ενός έτους. Συνεπώς, το όφελος της θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται κατά τη μακροχρόνια χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Πληθυσμός Μαύρης φυλής

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες που υποδεικνύουν ότι δέκτες νεφρικών μοσχευμάτων που ανήκουν στη Μαύρη φυλή (στην πλειοψηφία τους Αфро-Αμερικανοί) χρειάζονται υψηλότερες δόσεις και υψηλότερο επίπεδο ελαχίστων συγκεντρώσεων σιρόλιμους, ώστε να εξασφαλίσουν την ίδια αποτελεσματικότητα με εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς που δεν ανήκουν στη Μαύρη φυλή. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας είναι πολύ περιορισμένα ώστε να επιτρέψουν ειδικές συστάσεις για τη χρήση του σιρόλιμους σε λήπτες της Μαύρης φυλής.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες με το πόσιμο διάλυμα Rapamune δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών προκειμένου να καθοριστεί εάν αυτοί θα ανταποκριθούν διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κάθαρση του σιρόλιμους μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται η δόση συντήρησης του Rapamune να μειωθεί κατά το ήμισυ περίπου.

Συστήνεται να παρακολουθούνται στενά τα ελάχιστα επίπεδα του σιρόλιμους στο ολικό αίμα σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (βλ. Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης). Δεν είναι απαραίτητο να τροποποιηθεί η δόση εφόδου του Rapamune.

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ελάχιστες συγκεντρώσεις κάθε 5 με 7 ημέρες, έως ότου 3 συνεχόμενες μετρήσεις δείξουν σταθερές συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μετά την προσαρμογή της δόσης ή μετά τη δόση εφόδου, λόγω καθυστέρησης επίτευξης της σταθεροποιημένης κατάστασης εξαιτίας του παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Raramune στα παιδιά και τους εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, ωστόσο δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Raramune προορίζεται μόνο για από στόματος χρήση.

Η βιοδιαθεσιμότητα δεν έχει υπολογισθεί για τα δισκία, αν αυτά έχουν θρυμματισθεί, μασηθεί ή κοπεί, και συνεπώς αυτό πρέπει να επισημαίνεται.

Για να ελαχιστοποιηθούν οι διακυμάνσεις, το Raramune θα πρέπει να λαμβάνεται σταθερά, είτε με είτε χωρίς φαγητό.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Πολλαπλά δισκία των 0,5 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο του δισκίου του 1 mg ή για άλλες περιεκτικότητες (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Raramune δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο, συνεπώς δε συστήνεται η χρήση του σε ασθενείς αυτής της ομάδας (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, το σιρόλιμους μπορεί να επιβραδύνει την επαναφορά της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, αγγειοοιδήματος, αποφολιδωτικής δερματίτιδας και αγγειίτιδας εξ' υπερευαισθησίας, έχουν συσχετισθεί με τη χορήγηση σιρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη θεραπεία

Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (Σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα μόνο)

Σε κλινικές μελέτες το σιρόλιμους έχει χορηγηθεί παράλληλα με τους παρακάτω παράγοντες: τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μυκοφαινόλη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και κυτταροτοξικά αντισώματα. Η χορήγηση του σιρόλιμους σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει διερευνηθεί εκτεταμένα.

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά την ταυτόχρονη χορήγηση Raramune και κυκλοσπορίνης. Συνιστάται να γίνεται κατάλληλη αναπροσαρμογή του ανοσοκατασταλτικού σχήματος σε ασθενείς στους οποίους αυξάνονται τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό. Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχωρηγούνται άλλοι παράγοντες, που είναι γνωστό ότι έχουν επιβλαβή επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

Οι ασθενείς που έλαβαν κυκλοσπορίνη και Rapamune για περισσότερο από 3 μήνες είχαν υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό και χαμηλότερους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν κυκλοσπορίνη και εικονικό φάρμακο ή αζαθειοπρίνη ως ομάδες ελέγχου. Οι ασθενείς που διέκοψαν επιτυχώς την κυκλοσπορίνη, είχαν χαμηλότερα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό και υψηλότερους υπολογιζόμενους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης, καθώς επίσης και χαμηλότερη επίπτωση κακοηθειών, συγκριτικά με τους ασθενείς που παρέμειναν στην κυκλοσπορίνη. Η συνέχιση της συγχορήγησης κυκλοσπορίνης και Rapamune ως θεραπεία συντήρησης δεν μπορεί να συστηθεί.

Βάσει πληροφοριών από επακόλουθες κλινικές μελέτες, η χρήση του Rapamune, της μυκοφαινόλης μοφετίλ και των κορτικοστεροειδών, σε συνδυασμό με την εισαγωγή αντισώματος έναντι του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 (IL-2R Ab), δε συνιστάται στη *de novo* θεραπεία για μεταμόσχευση νεφρού (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της αποβολής πρωτεΐνης στα ούρα με ποσοτικό προσδιορισμό. Σε μία μελέτη αξιολόγησης της αλλαγής θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε Rapamune σε υπό θεραπεία συντήρησης ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η αυξημένη αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα παρατηρήθηκε συχνά μεταξύ του 6^{ου} και 24^{ου} μήνα μετά την αλλαγή θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune (βλ. παράγραφο 5.1). Νέα εκδήλωση νεφρωσικού συνδρόμου αναφέρθηκε επίσης στο 2% των ασθενών της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.8). Βάσει πληροφοριών από μια ανοιχτή τυχαίοποιημένη μελέτη, η αλλαγή θεραπευτικής αγωγής από τον αναστολέα καλσινευρίνης τακρόλιμους σε Rapamune, σε υπό συντήρηση ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού συσχετίστηκε με ένα μη ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας χωρίς όφελος αποτελεσματικότητας και συνεπώς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ταυτόχρονη χρήση του Rapamune με έναν αναστολέα καλσινευρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου/θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας/θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας από τον αναστολέα καλσινευρίνης.

Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA

Σε κλινικές μελέτες, η ταυτόχρονη χορήγηση Rapamune και αναστολέων της αναγωγής του HMG-CoA και/ή των φιβρατών ήταν καλά ανεκτή. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rapamune με ή χωρίς κυκλοσπορίνη Α (CsA), οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένα επίπεδα λιπιδίων και οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται αναστολέας της αναγωγής του HMG-CoA και/ή φιβράτη, θα πρέπει να παρακολουθούνται για την πιθανή ανάπτυξη ραβδομυόλυσης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως περιγράφονται στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των παραγόντων.

Κυτόχρωμα των ισοενζύμων P450 και P-γλυκοπρωτεΐνη

Η συγχορήγηση του σιρόλιμους με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή/και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) που είναι αντλία εκροής για πολλά φάρμακα (όπως η κετοконаζόλη, η βορικοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η τελιθρομυκίνη ή η κλαριθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα και δεν συνιστάται.

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-gr (όπως η ριφαμπίνη, η ριφαμπουτίνη) δεν συνιστάται.

Εάν η συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων του CYP3A4 ή/και της P-gr δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται η παρακολούθηση των κατώτατων συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με σιρόλιμους και μετά τη διακοπή τους. Ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του σιρόλιμους (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Αγγειοσπασμός

Η ταυτόχρονη χορήγηση Rapamune και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (AMEA) έχει επιφέρει αντιδράσεις τύπου αγγειονευρωτικού οιδήματος. Τα αυξημένα επίπεδα σιρόλιμους, για παράδειγμα λόγω αλληλεπίδρασης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, (με ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς AMEA) μπορεί επίσης να ενισχύσουν το αγγειοσπασμό (βλ.

παράγραφο 4.5). Σε μερικές περιπτώσεις, το αγγειοοίδημα υπεστράφη έπειτα από διακοπή ή μείωση της δόσης του Rapamune.

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα ποσοστά επιβεβαιωμένης δια βιοψίας οξείας απόρριψης (BCAR) σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, κατά την ταυτόχρονη χρήση του σιρόλιμους με αναστολείς ΑΜΕΑ (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς που λαμβάνουν σιρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς ΑΜΕΑ.

Εμβολιασμός

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την ανοσολογική απάντηση σε εμβολιασμό. Κατά τη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση ζωντανών εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Rapamune.

Κακοήθης νεοπλασία

Αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και πιθανή ανάπτυξη λεμφώματος και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος, μπορεί να προκληθούν από την ανοσοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως συνηθίζεται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος, η έκθεση στον ήλιο και την υπεριώδη ακτινοβολία θα πρέπει να περιορίζεται, χρησιμοποιώντας προστατευτική ένδυση και αντιηλιακά σκευάσματα με υψηλό δείκτη προστασίας.

Λοιμώξεις

Υπερκαταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί επίσης να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και πρωτοζωϊκές), θανατηφόρων λοιμώξεων και σηψαιμιών.

Ανάμεσα σ' αυτές τις καταστάσεις, σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, συγκαταλέγονται η νεφροπάθεια σχετιζόμενη με τον ιό ΒΚ και η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) σχετιζόμενη με τον ιό JC. Αυτές οι λοιμώξεις συχνά σχετίζονται με ένα υψηλό συνολικά ανοσοκατασταλτικό φορτίο, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις και τις οποίες οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη στην διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή νευρολογικά συμπτώματα.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα που δεν λάμβαναν αντιμικροβιακή προφύλαξη. Συνεπώς, θα πρέπει να χορηγείται αντιμικροβιακή προφύλαξη για την πνευμονία από *Pneumocystis carinii* για τους πρώτους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

Συνιστάται προφύλαξη από τον κυτταρομεγαλοϊό για 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, ειδικά για τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από κυτταρομεγαλοϊό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται να παρακολουθούνται στενά τα ελάχιστα επίπεδα τιμών του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μείωση της δόσης συντήρησης κατά το ήμισυ λόγω της μειωμένης κάθαρσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Δεδομένου ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι παρατεταμένος σε αυτούς τους ασθενείς, η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου μετά τη δόση εφόδου ή αλλαγή της δόσης θα πρέπει να γίνεται για ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα μέχρι να επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Πληθυσμοί με μεταμόσχευση πνευμόνων και ήπατος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rapamune ως ανοσοκατασταλτική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος ή πνευμόνων, οπότε τέτοια χρήση δεν συνιστάται.

Σε δύο κλινικές μελέτες με *de novo* ασθενείς ηπατικών μοσχευμάτων, η χρήση του σιρόλιμους μαζί με κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους συσχετίστηκε με αύξηση της συχνότητας θρόμβωσης της ηπατικής αρτηρίας, που κατά κανόνα οδήγησαν σε απώλεια μοσχεύματος ή σε θάνατο.

Μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν, 6-144 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, σε αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης (AKN) σε αγωγή με σιρόλιμους, έναντι ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN, απέτυχε να επιδείξει υπεροχή στην μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στους 12 μήνες όταν αυτή προσαρμόζεται στην τιμή αναφοράς κατά την έναρξη της μελέτης (-4,45 mL/min και -3,07 mL/min, αντίστοιχα). Η μελέτη επίσης απέτυχε να δείξει μη-κατωτερότητα στον συνδυασμένο δείκτη του ρυθμού απώλειας μοσχεύματος, ελλειπόντων στοιχείων επιβίωσης ή θάνατο για την ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, έναντι της ομάδας που συνέχισε τη θεραπευτική αγωγή με AKN. Η συχνότητα θανάτων στην ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, ήταν υψηλότερη από αυτήν στην ομάδα ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN, παρότι οι τιμές δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές. Οι συχνότητες της πρόωρης διακοπής από τη μελέτη, του συνόλου των ανεπιθύμητων ενεργειών (και λοιμώξεων, ειδικά) και της οξείας απόρριψης ηπατικού μοσχεύματος αποδεδειγμένης με βιοψία στους 12 μήνες, ήταν όλες σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, σε σύγκριση με αυτές της ομάδας των ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάσπασης της βρογχικής αναστόμωσης, οι περισσότερες θανατηφόρες, σε *de novo* ασθενείς με μεταμόσχευση πνευμόνων όταν το σιρόλιμους χρησιμοποιήθηκε ως μέρος του ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν γίνει αναφορές για ανεπαρκή ή καθυστερημένη επούλωση τραύματος σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune, συμπεριλαμβανομένης λεμφοκλήλης σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα και διάσπασης τραύματος. Ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο από 30 kg/m² μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παθολογικής επούλωσης τραύματος βάσει δεδομένων ιατρικής βιβλιογραφίας.

Έχουν γίνει επίσης αναφορές για συσσωρεύσεις υγρού, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, λεμφοιδήματος, υπεζωκοτικής συλλογής και συλλογών του περικαρδίου (συμπεριλαμβανομένων και αιμοδυναμικά σημαντικών συλλογών σε παιδιά και ενήλικες), σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune.

Η χρήση του Rapamune συσχετίστηκε με αυξημένη χοληστερόλη και τριγλυκερίδια στον ορό που μπορεί να απαιτήσουν θεραπεία. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται Rapamune θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπερλιπιδαιμία με εργαστηριακούς ελέγχους και εάν ανιχνευθεί υπερλιπιδαιμία, πρέπει να ακολουθήσει η έναρξη παρεμβάσεων, όπως δίαιτα, άσκηση και χορήγηση παραγόντων μείωσης των λιπιδίων. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερλιπιδαιμία θα πρέπει να εξετασθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους πριν την έναρξη ενός ανοσοκατασταλτικού σχήματος, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune. Ομοίως, σε ασθενείς με σοβαρή, μη ελεγχόμενη υπερλιπιδαιμία, θα πρέπει να επαναξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας Rapamune.

Σακχαρόζη και λακτόζη

Σακχαρόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, η Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το σιρόλιμους μεταβολίζεται εκτενώς από το ισοένζυμο CYP3A4 στο εντερικό τοίχωμα και το ήπαρ. Το σιρόλιμους αποτελεί επίσης υπόστρωμα για την γλυκοπρωτεΐνη P, που είναι αντλία εκροής για πολλά φάρμακα και βρίσκεται στο λεπτό έντερο. Για αυτό το λόγο, η απορρόφηση και ακολούθως η απέκκριση του σιρόλιμους μπορεί να επηρεαστεί από ουσίες που επιδρούν σε αυτές τις πρωτεΐνες. Αναστολείς του CYP3A4 (όπως κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, τελιοθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη) μειώνουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και αυξάνουν τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα. Επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμπίνη ή ριφαμπουτίνη) αυξάνουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και μειώνουν τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα. Συγχορήγηση του σιρόλιμους με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή επαγωγείς του CYP3A4 δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ριφαμπικίνη (επαγωγέας του CYP3A4)

Μετά μία δόση 10 mg πόσιμου διαλύματος Rapamune, η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης ελάττωσε τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Η ριφαμπικίνη αύξησε την κάθαρση του σιρόλιμους κατά 5,5 φορές περίπου και μείωσε τα AUC και C_{max} περίπου κατά 82 % και 71 %, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της ριφαμπικίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Κετοконаζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων κετοконаζόλης επηρέασε σημαντικά την ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης, καθώς και την έκθεση στο σιρόλιμους του πόσιμου διαλύματος Rapamune, όπως αυτή αντανakλάται στις αυξήσεις του σιρόλιμους αντίστοιχα στα C_{max} , t_{max} , και AUC κατά 4,4 φορές, 1,4 φορές και 10,9 φορές. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της κετοконаζόλης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Βορικοναζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Έχει αναφερθεί ότι η συγχορήγηση του σιρόλιμους (2 mg άπαξ) μαζί με χορήγηση πολλαπλών δόσεων βορικοναζόλης από του στόματος (400 mg κάθε 12 ώρες για 1 ημέρα, κατόπιν 100 mg κάθε 12 ώρες για 8 ημέρες) σε υγιή άτομα, αυξάνει τα C_{max} και AUC του σιρόλιμους κατά μέσο όρο 7 φορές και 11 φορές, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της βορικοναζόλης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Διλτιαζέμη (αναστολέας του CYP3A4)

Η παράλληλη χορήγηση από στόματος 10 mg πόσιμου διαλύματος Rapamune και 120 mg διλτιαζέμης επηρέασε σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα του σιρόλιμους. Τα C_{max} , t_{max} , και AUC του σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 1,4 φορές, 1,3 φορές και 1,6 φορές, αντίστοιχα. Το σιρόλιμους δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική τόσο της διλτιαζέμης όσο και των μεταβολιτών της desacyldiltiazem και desmethyl diltiazem. Όταν χορηγείται διλτιαζέμη, τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και ίσως απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης.

Βεραπαμίλη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων βεραπαμίλης και πόσιμου διαλύματος σιρόλιμους επηρέασε σημαντικά την ταχύτητα και την το εύρος της απορρόφησης και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Τα C_{max} , t_{max} και AUC του σιρόλιμους στο ολικό αίμα αυξήθηκαν κατά 2,3 φορές, 1,1 φορές και 2,2 φορές, αντίστοιχα. Τα C_{max} και AUC της S(-) βεραπαμίλης στο πλάσμα αυξήθηκαν αμφότερα κατά 1,5 φορές, και η t_{max} μειώθηκε κατά 24 %. Τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και να πρέπει εξετάζονται κατάλληλες μειώσεις της δοσολογίας και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

Ερυθρομυκίνη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ερυθρομυκίνης και πόσιμου διαλύματος σιρόλιμους αύξησε σημαντικά την ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Τα C_{max} , t_{max} και AUC του σιρόλιμους στο ολικό αίμα αυξήθηκαν κατά 4,4 φορές, 1,4 φορές και 4,2 φορές, αντίστοιχα. Τα C_{max} , t_{max} και AUC της ερυθρομυκίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά 1,6 φορές, 1,3 φορές και 1,7 φορές, αντίστοιχα. Τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και κατάλληλες μειώσεις της δοσολογίας και των δύο θεραπευτικών αγωγών με τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Κυκλοσπορίνη (υπόστρωμα του CYP3A4)

Η ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης του σιρόλιμους αυξήθηκε σημαντικά εξαιτίας της κυκλοσπορίνης A (CsA). Το σιρόλιμους όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα (5 mg) και στις 2 ώρες (5 mg) και στις 4 ώρες (10 mg) μετά τη χορήγηση CsA (300 mg) επέφερε αύξηση AUC κατά περίπου 183%, 141% και 80%, αντίστοιχα. Η επίδραση της CsA αντανάκλαται επίσης στην αύξηση των C_{max} και t_{max} του σιρόλιμους. Όταν χορηγήθηκε 2 ώρες πριν τη χορήγηση της CsA, τα C_{max} και AUC του σιρόλιμους δεν επηρεάστηκαν. Σε υγιείς εθελοντές η μια δόση σιρόλιμους δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης (μικρογαλάκτωμα) όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα ή με διαφορά 4 ωρών. Συνιστάται να χορηγείται το Rapamune 4 ώρες μετά την κυκλοσπορίνη (μικρογαλάκτωμα).

Κανναβιδιόλη (αναστολέας P-gp)

Έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα κατά την ταυτόχρονη χρήση με κανναβιδιόλη. Η συγχορήγηση κανναβιδιόλης με άλλον από του στόματος χορηγούμενο αναστολέα του mTOR σε μια μελέτη υγιών εθελοντών οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στον αναστολέα του mTOR κατά περίπου 2,5 φορές τόσο για τη C_{max} όσο και για την AUC, λόγω της αναστολής της εκροής από την εντερική P-gp από την κανναβιδιόλη. Η κανναβιδιόλη θα πρέπει να συγχορηγείται με Rapamune με προσοχή και στενή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρακολούθηση των επιπέδων του σιρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του πόσιμου διαλύματος Rapamune και των 0,3 mg νοργεστρέλης/0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλης. Αν και τα αποτελέσματα από μία μελέτη αλληλεπίδρασης μίας δόσης, ενός αντισυλληπτικού από στόματος υποδεικνύουν απουσία φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να αποκλείσουν την πιθανότητα αλλαγών στη φαρμακοκινητική που μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του από του στόματος αντισυλληπτικού κατά τη μακροχρόνια θεραπεία με Rapamune.

Άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις

Αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν τον μεταβολισμό του σιρόλιμους και να αυξήσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα. Τέτοιοι αναστολείς περιλαμβάνουν ορισμένα αντιμυκητιασικά (π.χ. κλοτριμαζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη), ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. τρολεανδομυκίνη, τελλιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη), ορισμένους αναστολείς της πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη), νικαρδιπίνη, βρωμοκρυπτίνη, σιμετιδίνη, δαναζόλη και Ietermovir.

Επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και να μειώσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα (π.χ. Βαλσαμόχορτο υπερίκο (St. John's Wort)) (*Hypericum perforatum*). Αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη).

Παρότι το σιρόλιμους αναστέλλει *in vitro* το ανθρώπινο ηπατικό μικροσωμιακό κυτόχρωμα P₄₅₀, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5, δεν αναμένεται ότι η δραστική ουσία θα αναστέλλει τη

δραστηριότητα αυτών των ισοενζύμων *in vivo*, καθώς οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους που είναι απαραίτητες για να προκαλέσουν αναστολή είναι πολύ υψηλότερες από αυτές που παρατηρούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις του Raramune. Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P μπορεί να μειώσουν την εκροή του σιρόλιμους από κύτταρα του εντέρου και να αυξήσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ επηρεάζει τον CYP3A4 –εξαρτώμενο μεταβολισμό και για αυτό το λόγο πρέπει να αποφεύγεται.

Μπορεί να παρατηρηθούν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με προκινητικούς παράγοντες του γαστρεντερικού, όπως η σισαπρίδη και η μετοκλοπραμίδη.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του σιρόλιμους και οποιασδήποτε από τις παρακάτω ουσίες: ακυκλοβίρη, ατορβαστατίνη, διγοξίνη, γλιβενκλαμίδα, μεθυλπρεδνιζολόνη, νιφεδιπίνη, πρεδνιζολόνη και τριμεθοπρίμη / σουλφαμεθοξαζόλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Raramune καθώς και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του Raramune (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του σιρόλιμους σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα ως προς την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Είναι άγνωστος ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο. Το Raramune δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Raramune και για 12 εβδομάδες αφότου το Raramune έχει διακοπεί.

Θηλασμός

Μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένου σιρόλιμους, ραδιενέργεια απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Είναι άγνωστο εάν το σιρόλιμους απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της δυνατότητας ανεπιθύμητων ενεργειών από το σιρόλιμους στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Raramune.

Γονιμότητα

Διαταραχές στις παραμέτρους που αφορούν το σπέρμα, έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Raramune. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναστρέψιμα αμέσως μετά τη διακοπή του Raramune στις περισσότερες περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Raramune δεν έχει γνωστή επίπτωση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με την προφύλαξη απόρριψης οργάνων σε μεταμόσχευση νεφρού

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (που εμφανίζονται σε ποσοστό >10% των ασθενών) είναι θρομβοκυτοπενία, αναιμία, πυρεξία, υπέρταση, υποκαλιαιμία, υποφωσφοραιμία, λοίμωξη των ουροφόρων οδών, υπερχοληστεριναιμία, υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, κοιλιακό άλγος, λεμφοκήλη, περιφερικό οίδημα, αρθραλγία, ακμή, διάρροια, άλγος, δυσκοιλιότητα, ναυτία, κεφαλαλγία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, και αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος (LDH).

Η επίπτωση οποιασδήποτε/οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας/ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αυξηθεί παράλληλα με την αύξηση των ελαχίστων επιπέδων του σιρόλιμους.

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες, καθώς και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Εντός της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα (αριθμός ασθενών που αναμένεται να παρουσιάσουν την αντίδραση), χρησιμοποιώντας τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Στην κάθε κατηγορία συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σε ανοσοκατασταλικά σχήματα, που συμπεριελάμβαναν το Rapamune σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.100$)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία Μυκητιασική λοίμωξη Ιογενής λοίμωξη Βακτηριακή λοίμωξη Λοίμωξη από ιό απλού έρπητα Ουρολοίμωξη	Σηψαιμία Πυελονεφρίτιδα Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό Έρπης ζωστήρας που προκαλείται από τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα	Κολίτιδα από <i>Clostridium difficile</i> Λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια (συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης) Λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr		
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβά-		Μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*	Λέμφωμα* Κακόηθες μελάνωμα* Λεμφοϋπερπλαστική νόσος μετά τη μεταμόσχευ-		Νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του δέρματος*

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
νονται κύστεις και πολύποδες)			ση		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυτοπενία Αναιμία Λευκοπενία	Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο Ουδετεροπενία	Πανκυτοπενία Θρομβωτική θρομβοκυτοπενική πορφύρα		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης και αναφυλακτοειδούς αντίδρασης)			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία Υποφωσφοραιμία Υπερλιπιδαιμία (συμπεριλαμβανομένης υπερχοληστεριναιμίας) Υπεργλυκαιμία Υπερτριγλυκεριδαιμία Σακχαρώδης διαβήτης				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία				Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπάθειας
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Περικαρδιακή συλλογή			
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση Λεμφοκλήλη	Φλεβική θρόμβωση (συμπεριλαμβανομένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης)	Λεμφοίδημα		

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Πνευμονική εμβολή Πνευμονίτις* Υπεξωκοτική συλλογή Επίσταξη	Πνευμονική αιμορραγία	Κυψελιδική πρωτεΐνωση	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος Διάρροια Δυσκοιλιότητα Ναυτία	Παγκρεατίτιδα Στοματίτιδα Ασκίτης			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές (συμπεριλαμβανομένων αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και αυξημένης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης)		Ηπατική ανεπάρκεια*		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Ακμή		Αποφολιδωτική ή δερματίτιδα	Αγγειίτιδα εξ' υπερευαισθησίας	

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Οστεονέκρωση			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία		Νεφρωσικό σύνδρομο (βλ. παράγραφο 4.4) Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση*		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διαταραχές εμμήνου ρύσης (συμπεριλαμβανομένων αμηνόρροιας και μηνορραγίας)	Κύστεις ωοθηκών			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα Περιφερικό οίδημα Πυρεξία Πόνος Καθυστερημένη επούλωση*				
Παρακλινικές εξετάσεις	Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη				

* Βλέπε παράγραφο παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ανοσοκαταστολή αυξάνει την ευαισθησία στην ανάπτυξη λεμφώματος και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιπτώσεις νεφροπάθειας σχετιζόμενης με τον ιό BK, καθώς και περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) σχετιζόμενης με τον ιό JC, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune.

Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όσο αυξάνονται τα ελάχιστα επίπεδα συγκεντρώσεων του σιρόλιμους. Σπάνια έχει αναφερθεί θανατηφόρα ηπατική νέκρωση με αυξημένα τα ελάχιστα επίπεδα συγκεντρώσεων του σιρόλιμους.

Περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και όχι συχνά της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας με οργανούμενη πνευμονία (BOOP) και της πνευμονικής ίνωσης), ορισμένες θανατηφόρες, χωρίς ταυτοποίηση λοιμογόνου παράγοντα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ανοσοκατασταλτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune. Σε μερικές περιπτώσεις, η διάμεση πνευμονοπάθεια υπεστράφη έπειτα από διακοπή ή μείωση της δόσης του Rapamune. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με την αύξηση των ελαχίστων επιπέδων συγκέντρωσης του σιρόλιμους.

Έχει αναφερθεί καθυστερημένη επούλωση μετά από μεταμόσχευση, συμπεριλαμβανομένης διάνοιξης της περιτονίας, μετεγχειρητικής κήλης και διάσπαση της αναστόμωσης (π.χ. σε τραύμα, αγγείο, αεραγωγό, ουρητήρα, χοληφόρα).

Διαταραχές στις παραμέτρους που αφορούν το σπέρμα, έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Rapamune. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναστρέψιμα αμέσως μετά τη διακοπή του Rapamune, στις περισσότερες περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε ασθενείς με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, το σιρόλιμους μπορεί να καθυστερήσει την επαναφορά της νεφρικής λειτουργίας.

Η ταυτόχρονη χρήση του σιρόλιμους με έναν αναστολέα καλσινευρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου/θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας/θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας από τον αναστολέα καλσινευρίνης.

Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση έχει αναφερθεί.

Έχουν γίνει επίσης αναφορές για συσσωρεύσεις υγρού, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, λεμφοιδήματος, υπεζωκοτικής συλλογής και συλλογών του περικαρδίου (συμπεριλαμβανομένων και αιμοδυναμικά σημαντικών συλλογών σε παιδιά και ενήλικες), σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune.

Σε μία μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μετά την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε σιρόλιμους (επιθυμητά επίπεδα 12-20 ng/mL), σε υπό συντήρηση ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η ένταξη στη μελέτη σταμάτησε για το υποσύνολο των ασθενών (n=90) που είχαν σαν αρχική τιμή ρυθμού σπειραματικής διήθησης μικρότερη από 40 ml/λεπτό (βλ. παράγραφο 5.1). Υπήρχε ένα υψηλότερο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας, της οξείας απόρριψης, της απώλειας μοσχεύματος και το θάνατο σε αυτό το σκέλος της αγωγής με σιρόλιμους (n=60, διάμεση τιμή χρόνου μετά τη μεταμόσχευση 36 μήνες).

Έχουν αναφερθεί κύστει ωοθηκών και διαταραχές της εμμήνου ρύσης (συμπεριλαμβανομένης της αμηνόρροιας και της μηνορραγίας). Οι ασθενείς με συμπτωματικές κύστει ωοθηκών θα πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω αξιολόγηση. Η συχνότητα εμφάνισης κύστεων των ωοθηκών ενδέχεται να είναι υψηλότερη σε γυναίκες στην προεμμηνοπαυσική περίοδο σε σύγκριση με γυναίκες μετά την εμμηνοπάυση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι κύστει ωοθηκών και αυτές οι διαταραχές της εμμήνου ρύσης υποχώρησαν μετά τη διακοπή του Rapamune.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με δοσολογία συγκρίσιμη με αυτή που ενδείκνυται για χρήση του Rapamune σε ενήλικες δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ηλικίας κάτω των 18 ετών, υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, που ορίστηκε ως

ιστορικό ενός ή περισσότερων επεισοδίων οξείας απόρριψης του αλλογενούς μοσχεύματος και/ή παρουσία χρόνιας νεφροπάθειας του αλλογενούς μοσχεύματος σε βιοψία νεφρού (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση του Rapamune, σε συνδυασμό με αναστολείς καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, διαταραχές λιπιδίων του ορού (συμπεριλαμβανομένων, και όχι μόνο, αυξημένων τριγλυκεριδίων του ορού και χοληστερόλης), και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών. Το θεραπευτικό σχήμα που μελετήθηκε (συνεχής χρήση του Rapamune σε συνδυασμό με αναστολέα καλσινευρίνης) δεν ενδείκνυται για ενήλικους ή παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.1).

Σε μία άλλη μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 20 ετών και κάτω, με σκοπό να αξιολογηθεί η ασφάλεια της προοδευτικής απόσυρσης κορτικοστεροειδούς (ξεκινώντας στους έξι μήνες μετά την μεταμόσχευση) από το ανοσοκατασταλτικό σχήμα που ξεκίνησε στη μεταμόσχευση, το οποίο περιλάμβανε πλήρη δόση Rapamune και αναστολέα καλσινευρίνης σε συνδυασμό με επαγωγή με βασιλιξιμάμπης, 19 (6,9 %) από τους 274 ασθενείς που συμμετείχαν, αναφέρθηκαν να έχουν αναπτύξει λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή μετά από μεταμόσχευση (post-transplant lymphoproliferative disorder-PTLD). Ανάμεσα στους 89 ασθενείς που ήταν γνωστό πριν από τη μεταμόσχευση ότι ήταν αρνητικοί ορολογικά στον ιό Epstein-Barr (EBV), 13 (15,6 %) ασθενείς αναφέρθηκαν να έχουν αναπτύξει PTLD. Όλοι οι ασθενείς που ανέπτυξαν PTLD είχαν ηλικία κάτω των 18 ετών.

Η εμπειρία δεν είναι επαρκής για να συστηθεί η χρήση του Rapamune σε παιδιά και εφήβους (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μια ελεγχόμενη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 89 ασθενείς με ΛΑΜ, 81 εκ των οποίων είχαν σποραδική ΛΑΜ και 42 εξ αυτών εκ των οποίων είχαν λάβει θεραπεία με Rapamune (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ ήταν σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του προϊόντος, για την ένδειξη της προφύλαξης απόρριψης οργάνου σε μεταμόσχευση νεφρού, με την προσθήκη της μείωσης του σωματικού βάρους, η οποία αναφέρθηκε στη μελέτη με μεγαλύτερη επίπτωση κατά τη χρήση του Rapamune σε σύγκριση με την επίπτωση που παρατηρήθηκε με το εικονικό φάρμακο (συχνή 9,5%, έναντι συχνής, 2,6%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Επί του παρόντος, υπάρχει ελάχιστη εμπειρία υπερδοσολογίας. Ένας ασθενής είχε ένα επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής μετά από κατάποση 150 mg Rapamune. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της υπερδοσολογίας είναι σύμφωνες με αυτές που παρατίθενται στην παράγραφο 4.8. Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα πρέπει να εφαρμόζονται γενικά μέτρα υποστήριξης. Βάσει της μικρής διαλυτότητας στο νερό και της υψηλής σύνδεσης του Rapamune με τα ερυθροκύτταρα και τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αναμένεται ότι το Rapamune δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση σε σημαντικό βαθμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AH01.

Το σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποίηση των T κυττάρων από ποικίλα ερεθίσματα, διακόπτοντας την εξαρτώμενη και μη εξαρτώμενη από το ασβέστιο ενδοκυττάρια μεταγωγή του σήματος. Μελέτες έδειξαν ότι ο μηχανισμός δράσης του είναι διαφορετικός από αυτόν της κυκλοσπορίνης, του τακρόλιμους και άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Πειραματικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι το σιρόλιμους συνδέεται με την ειδική κυτταροπλασματική πρωτεΐνη FKPB-12 και ότι το σύμπλοκο FKPB 12-σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποίηση του στόχου της Rapamycin στα θηλαστικά (mTOR), που είναι μία σημαντική κίνηση για την προώθηση του κυτταρικού κύκλου. Η αναστολή της mTOR προκαλεί αποκλεισμό πολλών ειδικών σηματοδοτικών μονοπατιών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναστολή της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων, η οποία οδηγεί σε ανοσοκαταστολή.

Στα ζώα, το σιρόλιμους επηρεάζει άμεσα την ενεργοποίηση των T και B κυττάρων, καταστέλλοντας έτσι αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως η απόρριψη του αλλογενούς μοσχεύματος.

Η ΛΑΜ περιλαμβάνει διήθηση του πνευμονικού ιστού με κύτταρα τύπου λείων μυών που φέρουν αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του συμπλέγματος της οζώδους σκλήρυνσης (tuberous sclerosis complex, TSC) (κύτταρα ΛΑΜ). Η απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου TSC ενεργοποιεί την οδό σηματοδότησης mTOR, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απελευθέρωση λεμφαγγειογενετικών αυξητικών παραγόντων. Το σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποιημένη οδό mTOR και, συνεπώς, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ΛΑΜ.

Κλινικές μελέτες

Προφύλαξη απόρριψης οργάνων

Ασθενείς με χαμηλό ή μέτριο ανοσολογικό κίνδυνο μελετήθηκαν σε μελέτες συντήρησης στη Φάση 3 με Rapamune και σταδιακή διακοπή κυκλοσπορίνης, στις οποίες περιλαμβάνονταν ασθενείς που έλαβαν νεφρικό αλλομόσχευμα από αποθανόντα ή ζώντα δότη. Επιπρόσθετα, περιλήφθηκαν επανα-μεταμοσχευμένοι λήπτες των οποίων τα προηγούμενα μοσχεύματα επέζησαν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η κυκλοσπορίνη δεν διακόπηκε σε ασθενείς με επεισόδια οξείας απόρριψης Banff Grade 3, οι οποίοι χρειάστηκαν αιμοκάθαρση, είχαν επίπεδα κρεατινίνης στον ορό υψηλότερα των 400 $\mu\text{mol/L}$ ή είχαν ανεπαρκή νεφρική λειτουργία, ώστε να στοιχειοθετείται διακοπή της κυκλοσπορίνης. Ασθενείς με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος, δεν μελετήθηκαν σε επαρκή αριθμό σε μελέτες συντήρησης με Rapamune και σταδιακή διακοπή κυκλοσπορίνης και γι' αυτό δεν συνιστάται να περιλαμβάνονται σε αυτό το θεραπευτικό σχήμα.

Στο 12°, 24° και 36° μήνα, η επιβίωση μοσχεύματος και ασθενούς ήταν παρόμοια για τις δύο ομάδες. Στο 48° μήνα, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος υπέρ της ομάδας που έλαβε Rapamune μετά τη διακοπή κυκλοσπορίνης, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε Rapamune σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη (είτε συμπεριλάβουμε είτε όχι τους ασθενείς, οι οποίοι για διάφορους λόγους, έπαυσαν να παρακολουθούνται). Το ποσοστό της πρώτης απόρριψης, που αποδείχθηκε με βιοψία, ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα που διέκοψε τη κυκλοσπορίνη έναντι της ομάδας που συνέχισε τη λήψη κυκλοσπορίνης, κατά τη διάρκεια την περιόδου μετά την τυχαιοποίηση έως τον 12° μήνα (9,8 % έναντι 4,2 %, αντίστοιχα). Μετέπειτα, η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν σημαντική.

Ο μέσος υπολογιζόμενος ρυθμός πειραματικής διήθησης (eGFR) στους 12, 24, 36, 48 και 60 μήνες ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς που ελάμβαναν Rapamune μετά τη διακοπή κυκλοσπορίνης, έναντι αυτών που ελάμβαναν Rapamune μαζί με κυκλοσπορίνη. Βάσει της ανάλυσης των στοιχείων από το 36° μήνα και μετά, τα οποία έδειξαν μία αυξανόμενη διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος και στη νεφρική λειτουργία, καθώς επίσης και σημαντικά χαμηλότερη αρτηριακή

πίεση στην ομάδα που διέκοψε τη κυκλοσπορίνη, αποφασίσθηκε η διακοπή της μελέτης των ασθενών στην ομάδα χορήγησης Rapamune μαζί με κυκλοσπορίνη. Έως τον 60^ο μήνα, η επίπτωση μη δερματικών κακοηθειών ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ασθενών που συνέχισαν τη λήψη κυκλοσπορίνης, σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στους οποίους διεκόπη η κυκλοσπορίνη (8,4 % έναντι 3,8 %, αντίστοιχα). Για καρκινώματα του δέρματος, ο μέσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση ήταν σημαντικά καθυστερημένος.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αλλαγής θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε Rapamune, σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού στο στάδιο συντήρησης (6-120 μήνες μετά τη μεταμόσχευση), αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη, με διαστρωμάτωση βάσει GFR κατά την έναρξη (20-40 mL/min έναντι >40 mL/min).

Οι συγχορηγούμενοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες περιελάμβαναν μυκοφαινόλη μοφετίλ, αζαθειοπρίνη και κορτικοστεροειδή.

Η ένταξη στη μελέτη ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη κατώτερο των 40 ml/min, διακόπηκε λόγω διαφορών σε ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην ομάδα ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 ml/min, η νεφρική λειτουργία δε βελτιώθηκε συνολικά. Οι ρυθμοί οξείας απόρριψης, απώλειας του μοσχεύματος και θανάτου ήταν παρόμοιοι στον 1^ο και 2^ο χρόνο. Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία εμφανίστηκαν συχνότερα τους πρώτους 6 μήνες μετά την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune. Στην ομάδα ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 ml/min, η μέση και διάμεση τιμή του λόγου της πρωτεΐνης στα ούρα έναντι της κρεατινίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα ασθενών με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης στον 24^ο μήνα (βλ. παράγραφο 4.4). Νέα έναρξη νεφρωσικού συνδρόμου επίσης αναφέρθηκε (βλ. παράγραφο 4.8).

Στα 2 χρόνια, ο ρυθμός των μη-μελανωματικών δερματικών κακοηθειών ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα ασθενών με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης (1,8 % και 6,9 %). Σε μία υπο-ομάδα των ασθενών της μελέτης με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 ml/min και φυσιολογική αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα, το GFR ήταν υψηλότερο στον 1^ο και 2^ο χρόνο σε ασθενείς με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με την υπο-ομάδα ασθενών στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης. Οι ρυθμοί οξείας απόρριψης, απώλειας του μοσχεύματος και θανάτου ήταν παρόμοιοι, όμως η αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα αυξήθηκε στο σκέλος αγωγής Rapamune σε αυτή την υπο-ομάδα.

Σε μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, είτε άλλαξαν θεραπευτική αγωγή από τακρόλιμους σε σιρόλιμους 3 έως 5 μήνες μετά τη μεταμόσχευση είτε παρέμειναν σε τακρόλιμους, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στη νεφρική λειτουργία στα 2 χρόνια. Υπήρξαν σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (99,2% έναντι 91,1% $p=0,002^*$) και περισσότερα επεισόδια διακοπής της θεραπευτικής αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (26,7% έναντι 4,1% $p<0,001^*$) στην ομάδα με την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε σιρόλιμους σε σύγκριση με την ομάδα του τακρόλιμους. Συνολικά, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η επίπτωση της επιβεβαιωμένης μέσω βιοψίας οξείας απόρριψης ήταν σημαντικά υψηλότερη ($p=0,020^*$) για τους ασθενείς στην ομάδα του σιρόλιμους (11, 8,4%) σε σύγκριση με την ομάδα του τακρόλιμους (2, 1,6%) σε περίοδο 2 χρόνων. Οι περισσότερες απορρίψεις ήταν ήπιες βαρύτητας (8 από 9 [89%] BCAR μέσω T κυττάρων, 2 από 4 [50%] BCAR διαμεσολαβούμενη από αντισώματα) στην ομάδα του σιρόλιμους. Οι ασθενείς που κατέδειξαν τόσο διαμεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη όσο και διαμεσολαβούμενη από T κύτταρα απόρριψη στην ίδια βιοψία καταμετρήθηκαν μία φορά στην κάθε κατηγορία. Περισσότεροι ασθενείς με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε σιρόλιμους ανέπτυξαν νέο-εμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, που ορίζεται ως 30 ημέρες ή περισσότερες συνεχούς, ή τουλάχιστον 25 ημέρες χωρίς διακοπή (χωρίς κενό), χρήσης οποιασδήποτε αντιδιαβητικής θεραπευτικής αγωγής μετά την τυχαιοποίηση, τιμή γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dL ή τιμή γλυκόζης χωρίς νηστεία ≥ 200 mg/dL μετά την τυχαιοποίηση (18,3% έναντι 5,6% $p=0,025^*$). Στην ομάδα του σιρόλιμους παρατηρήθηκε

χαμηλότερη επίπτωση καρκινώματος δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (0% έναντι 4,9%).

*Σημείωση: οι τιμές p δεν είναι προσαρμοσμένες για πολλαπλούς στατιστικούς ελέγχους.

Σε δύο πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, οι *de novo* ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα που τους χορηγήθηκε σιρόλιμους, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 είχαν σημαντικά υψηλότερους ρυθμούς οξείας απόρριψης και αριθμητικά περισσότερους θανάτους, σε σύγκριση με τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε αναστολέας της καλσινευρίνης, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 (βλ. παράγραφο 4.4). Η νεφρική λειτουργία δεν ήταν καλύτερη στο σκέλος *de novo* χορήγησης σιρόλιμους χωρίς έναν αναστολέα καλσινευρίνης. Ένα συντομότερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα από daclizumab χρησιμοποιήθηκε σε μία από αυτές τις μελέτες.

Σε μια τυχαιοποιημένη συγκριτική αξιολόγηση της ραμιπρίλης έναντι του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που μετέβησαν από αναστολείς καλσινευρίνης σε σιρόλιμους, παρατηρήθηκε διαφορά όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών που παρουσίασαν BCAR μέσα σε διάστημα 52 εβδομάδων [13 (9,5%) έναντι 5 (3,2%), αντίστοιχα, $p=0,073$]. Οι ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με ραμιπρίλη των 10 mg είχαν υψηλότερο ποσοστό BCAR (15%) συγκριτικά με τους ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με ραμιπρίλη των 5 mg (5%). Οι περισσότερες απορρίψεις προέκυψαν εντός των πρώτων έξι μηνών μετά την αλλαγή και ήταν ήπιας σοβαρότητας. Δεν αναφέρθηκαν απώλειες μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με λεμφαγγειολειομυωμάτωση (Σποραδική ΛΑΜ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rapamune για τη θεραπεία της σποραδικής ΛΑΜ αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη δοκιμή. Αυτή η μελέτη συνέκρινε το Rapamune (προσαρμοσμένη δόση σε 5-15 ng/ml) με εικονικό φάρμακο για περίοδο θεραπείας 12 μηνών, ακολουθούμενη από περίοδο παρατήρησης 12 μηνών σε ασθενείς με TSC-ΛΑΜ ή σποραδική ΛΑΜ. Ογδόντα εννιά (89) ασθενείς εντάχθηκαν σε 13 κέντρα της μελέτης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, τον Καναδά και την Ιαπωνία, εκ των οποίων 81 ασθενείς είχαν σποραδική ΛΑΜ. Από αυτούς τους ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, 39 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου και 42 ασθενείς στη λήψη Rapamune. Τα βασικά κριτήρια ένταξης ήταν οεκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) μετά τη χρήση βρογχοδιασταλτικών $\leq 70\%$ του προβλεπόμενου κατά τη διάρκεια της επίσκεψης της έναρξης. Σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν μετρίως προχωρημένη πνευμονοπάθεια, με FEV1 $49,2 \pm 13,6\%$ (μέση τιμή $\pm$ SD) της προβλεπόμενης τιμής. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η διαφορά μεταξύ των ομάδων στον ρυθμό μεταβολής (κλίση) στον FEV1. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, η μέση τιμή $\pm$ SE της κλίσης FEV1 ήταν -12 ± 2 ml ανά μήνα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και $0,3 \pm 2$ ml ανά μήνα στην ομάδα του Rapamune ($p < 0,001$). Η απόλυτη διαφορά μεταξύ των ομάδων στη μέση μεταβολή στον FEV1 κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ήταν 152 ml ή περίπου 11% του μέσου FEV1 κατά την ένταξη.

Σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, η ομάδα του σιρόλιμους παρουσίασε βελτίωση από την έναρξη έως τους 12 μήνες στις μετρήσεις της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (-12 ± 3 έναντι 7 ± 3 ml ανά μήνα, αντίστοιχα, $p < 0,001$), του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα D στον ορό (VEGF-D, $-8,6 \pm 15,2$ έναντι $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml ανά μήνα, αντίστοιχα, $p < 0,001$) και της ποιότητας ζωής (Βαθμολογία οπτικής αναλογικής κλίμακας – ποιότητας ζωής [Visual Analogue Scale – Quality of Life, VAS-QOL]: $-0,3 \pm 0,2$ έναντι $0,4 \pm 0,2$ ανά μήνα, αντίστοιχα, $p = 0,022$) και της λειτουργικής απόδοσης ($-0,009 \pm 0,005$ έναντι $0,004 \pm 0,004$ ανά μήνα, αντίστοιχα, $p = 0,044$) σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε αυτό το μεσοδιάστημα στη μεταβολή της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, της 6-λεπτης δοκιμασίας βάδισης, της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων για μονοξείδιο του άνθρακα ή στη γενική βαθμολογία ευζωίας, σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Rapamune αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 36 μηνών, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας κάτω των 18 ετών, υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, που ορίστηκε ως ιστορικό ενός ή περισσότερων επεισοδίων οξείας απόρριψης του αλλογενούς μοσχεύματος και/ή παρουσία χρόνιας νεφροπάθειας του αλλογενούς μοσχεύματος σε βιοψία νεφρού. Τα άτομα επρόκειτο να λάβουν Rapamune (με συγκεντρώσεις στόχους του σιρόλιμους από 5 έως 15 ng/ml) σε συνδυασμό με αναστολέα καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή ή επρόκειτο να λάβουν ανοσοκαταστολή βασισμένη σε αναστολέα καλσινευρίνης χωρίς το Rapamune. Η ομάδα του Rapamune απέτυχε να αποδείξει ανωτερότητα έναντι της ομάδας ελέγχου με βάση το πρώτο περιστατικό οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένο με βιοψία, την απώλεια μοσχεύματος ή θάνατο. Σε κάθε ομάδα παρουσιάστηκε ένας θάνατος. Η χρήση του Rapamune σε συνδυασμό με αναστολέα της καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, διαταραχές λιπιδίων στον ορό (συμπεριλαμβανομένων, και όχι μόνο, αυξημένων τριγλυκεριδίων του ορού και ολικής χοληστερόλης) και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία παιδιατρική κλινική μελέτη μεταμόσχευσης παρουσιάστηκε μη αποδεκτή υψηλή συχνότητα PTLD όταν χορηγήθηκε πλήρης δόση Rapamune σε παιδιά και εφήβους επιπρόσθετα με πλήρη δόση αναστολέων της καλσινευρίνης, σε συνδυασμό με βασιλιξιμάμπη και κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία αναδρομική αξιολόγηση της ηπατικής φλεβοαποφρακτικής νόσου (veno-occlusive disease, VOD) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά από πλήρη μυελοκαταστολή χρησιμοποιώντας κυκλοφωσφαμίδη και ολική σωματική ακτινοβολία, παρατηρήθηκε μία αυξημένη επίπτωση ηπατικής φλεβοαποφρακτικής νόσου σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε Rapamune, ειδικά με ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Πολλές από τις γενικές φαρμακοκινητικές πληροφορίες αποκτήθηκαν χρησιμοποιώντας το πόσιμο διάλυμα Rapamune, οι οποίες δίνονται περιληπτικά πρώτα. Οι πληροφορίες που συσχετίζονται άμεσα με τη μορφή του δισκίου δίνονται περιληπτικά ιδιαίτερος στην παράγραφο Δισκίο από στόματος.

Πόσιμο διάλυμα

Μετά τη χορήγηση του πόσιμου διαλύματος Rapamune, το σιρόλιμους απορροφάται ταχέως και επιτυγχάνει τη μέγιστη συγκέντρωση σε 1 ώρα στα υγιή άτομα που λαμβάνουν εφάπαξ δόσεις και σε 2 ώρες σε ασθενείς με σταθερά νεφρικά αλλομοσχεύματα που λαμβάνουν πολλαπλές δόσεις. Η συστηματική διαθεσιμότητα του σιρόλιμους, σε συνδυασμό με την παράλληλη χορήγηση κυκλοσπορίνης (Sandimmune), είναι περίπου 14 %. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέση συγκέντρωση του σιρόλιμους στο αίμα αυξάνεται περίπου στο 3πλάσιο. Ο τελικός χρόνος ημιζωής σε ασθενείς με σταθερό νεφρικό μόσχευμα, μετά από πολλαπλές δόσεις από του στόματος ήταν 62 ± 16 ώρες. Ωστόσο, ο δραστηκός χρόνος ημιζωής είναι μικρότερος και οι μέσες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν μετά 5 έως 7 ημέρες. Η αναλογία αίματος προς πλάσμα (Α/Π) είναι 36 και υποδεικνύει ότι το σιρόλιμους κατανέμεται εκτενώς στα έμμορφα συστατικά του αίματος.

Το σιρόλιμους αποτελεί υπόστρωμα τόσο για το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) όσο και τη γλυκοπρωτεΐνη P. Το σιρόλιμους μεταβολίζεται εκτενώς με Ο-διμεθυλίωση και/ή υδροξυλίωση. Στο ολικό αίμα αναγνωρίζονται επτά κύριοι μεταβολίτες, περιλαμβανομένων των υδρόξυλ-, διμέθυλ- και υδροξυδιμέθυλ-. Το σιρόλιμους είναι η κύρια ένωση στο ανθρώπινο ολικό αίμα και συνεισφέρει πλέον του 90% στην ανοσοκατασταλτική δραστηκότητα. Μετά από μία δόση [^{14}C] σιρόλιμους σε υγιείς εθελοντές, η πλειοψηφία (91,1%) της ραδιενέργειας βρέθηκε στα κόπρανα και μόνο ένα μικρό ποσοστό (2,2%) απεκκρίθηκε στα ούρα.

Οι κλινικές μελέτες του Rapamune δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών, προκειμένου να καθοριστεί εάν θα ανταποκριθούν διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Δεδομένα που αφορούν τις κατώτερες συγκεντρώσεις σιρόλιμους σε 35 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών με νεφρικό μόσχευμα ήταν παρόμοια με αυτά του πληθυσμού ενηλίκων (n=822), ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς σε αιμοκάθαρση (30 % έως 50 % μείωση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης), στο εύρος ηλικιών 5 έως 11 ετών και 12 έως 18 ετών, η μέση διορθωμένη CL/F ανάλογα με το σωματικό βάρος, ήταν υψηλότερη για νεότερους παιδιατρικούς ασθενείς (580 ml/h/kg) απ' ό,τι για παιδιατρικούς ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (450 ml/h/kg), συγκριτικά με τους ενήλικες (287 ml/h/kg). Υπήρξε μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ατόμων στην ίδια ηλικιακή ομάδα.

Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μετρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες ως προς την συγκέντρωση, σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, οι οποίοι λάμβαναν επίσης κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Ο στόχος για κατώτερα επίπεδα συγκεντρώσεων ήταν 10-20 ng/ml. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, 8 παιδιά ηλικίας 6-11 ετών έλαβαν μέση $\pm$ SD τιμή δόσεων των $1,75 \pm 0,71$ mg/ημέρα ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), ενώ 14 έφηβοι ηλικίας 12-18 ετών έλαβαν μέση $\pm$ SD τιμή δόσεων των $2,79 \pm 1,25$ mg/ημέρα ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Τα μικρότερα παιδιά είχαν υψηλότερη διορθωμένη CL/F ανάλογα με το σωματικό βάρος CL/F (214 ml/h/kg), σε σύγκριση με τους εφήβους (136 ml/h/kg). Τα στοιχεία αυτά καταδεικνύουν ότι τα μικρότερα παιδιά μπορεί να απαιτούν υψηλότερες δόσεις προσαρμοσμένες στο σωματικό βάρος, από αυτές των εφήβων και ενηλίκων, προκειμένου να επιτύχουν παρόμοιες συγκεντρώσεις στόχους. Ωστόσο, η ανάπτυξη τέτοιων ειδικών δοσολογικών συστάσεων για τα παιδιά απαιτεί περισσότερα στοιχεία προκειμένου να επιβεβαιωθούν με σιγουριά.

Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (ταξινόμηση A ή B κατά Child-Pugh), οι μέσες τιμές AUC και $t_{1/2}$ για το σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 61 % και 43 %, αντίστοιχα και η CL/F μειώθηκε 33 %, συγκριτικά με τα φυσιολογικά υγιή άτομα. Σε ασθενείς με σοβαρή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορία C στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh), οι μέσες τιμές AUC και $t_{1/2}$ για το σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 210 % και 170 %, αντίστοιχα, και η CL/F μειώθηκε 67 %, συγκριτικά με τα φυσιολογικά υγιή άτομα. Ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής παρατήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, με καθυστέρηση στην επίτευξη της σταθεροποιημένης κατάστασης.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η φαρμακοκινητική του σιρόλιμους ήταν παρόμοια στους διάφορους πληθυσμούς με νεφρική λειτουργία κυμαινόμενη από φυσιολογική έως ανύπαρκτη (ασθενείς σε αιμοκάθαρση).

Δισκίο από στόματος

Το δισκίο των 0,5 mg δεν είναι τελείως βιοϊσοδύναμο με τα δισκία του 1 mg, 2 mg και 5 mg όταν συγκρίθηκαν οι ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα C_{max} . Συνεπώς, πολλαπλά δισκία των 0,5 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο διαφορετικών περιεκτικότητας των δισκίων.

Σε υγιείς εθελοντές, το μέσο εύρος βιοδιαθεσιμότητας του σιρόλιμους μετά από τη χορήγηση του δισκίου σε εφάπαξ δόση είναι περίπου 27% υψηλότερο σε σχέση με το πόσιμο διάλυμα. Η μέση C_{max} ελαττώθηκε κατά 35%, και ο μέσος t_{max} αυξήθηκε κατά 82%. Η διαφορά της βιοδιαθεσιμότητας ήταν λιγότερο σημαντική σε συνθήκες σταθερής συγκέντρωσης σε αποδέκτες νεφρικού μοσχεύματος, και η θεραπευτική ισοτιμία έχει αποδειχθεί σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη με 477 ασθενείς. Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από το πόσιμο διάλυμα στην μορφή του δισκίου, συνιστάται να παίρνουν την ίδια δόση και να επαληθεύουν τις κατώτερες συγκεντρώσεις σιρόλιμους 1-2 εβδομάδες αργότερα για να επιβεβαιώσουν ότι αυτές παραμένουν μέσα στα συνιστώμενα όρια. Επίσης όταν αλλάζουν μεταξύ διαφορετικής περιεκτικότητας δισκίων, συνιστάται έλεγχος των κατώτερων συγκεντρώσεων του σιρόλιμους.

Σε 24 υγιείς εθελοντές που έλαβαν τα δισκία Rapamune με ένα γεύμα με υψηλά λιπαρά, οι C_{max} , t_{max} , και AUC έδειξαν αυξήσεις κατά 65%, 32%, και 23%, αντίστοιχα. Για να ελαττωθεί η μεταβλητότητα, τα δισκία Rapamune πρέπει να λαμβάνονται με ή χωρίς φαγητό. Ο χυμός γκρέιπφρουτ επηρεάζει τον μεταβολισμό που διενεργείται μέσω του CYP3A4 και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται.

Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους, μετά τη χορήγηση των δισκίων Rapamune (5 mg) σε υγιείς εθελοντές ως εφάπαξ δόσεις είναι ανάλογες της δόσης μεταξύ των 5 και 40 mg.

Οι κλινικές μελέτες του Rapamune δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών προκειμένου να καθοριστεί εάν θα ανταποκριθούν διαφορετικά από τους νεώτερους ασθενείς. Τα δισκία Rapamune που χορηγήθηκαν σε 12 ασθενείς, ηλικίας άνω των 65 ετών, που είχαν λάβει νεφρικό μόσχευμα, έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα με ενήλικους ασθενείς (n=167) ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Αρχική θεραπεία (2 έως 3 μήνες μετά την μεταμόσχευση): Στους περισσότερους ασθενείς που λαμβάνουν δισκία Rapamune με μία δόση εφόδου των 6 mg ακολουθούμενη από μία δόση συντήρησης των 2 mg, οι κατώτερες συγκεντρώσεις σιρόλιμους στο ολικό αίμα σύντομα πέτυχαν σταθερές συγκεντρώσεις μέσα στα επιθυμητά επίπεδα τιμών (4 έως 12 ng/ml, χρωματογραφική μέθοδος). Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του σιρόλιμους μετά από ημερήσιες δόσεις των δισκίων Rapamune 2 mg που χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με μικρογαλάκτωμα κυκλοσπορίνης (4 ώρες πριν τα δισκία Rapamune) και κορτικοστεροειδή, σε 13 ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, με βάση στοιχεία τα οποία συλλέγησαν κατά τον 1^ο και 3^ο μήνα μετά την μεταμόσχευση, ήταν: $C_{min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml, $C_{max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml, $t_{max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ ώρες, $AUC_{\tau,ss}$, 230 ± 67 ng.h/ml, CL/F/WT, 139 ± 63 ml/h/kg (οι παράμετροι υπολογίστηκαν με βάση τα αποτελέσματα της μεθόδου LC-MS/MS). Τα αντίστοιχα αποτελέσματα του πόσιμου διαλύματος στην ίδια κλινική δοκιμή ήταν $C_{min,ss}$, $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{max,ss}$, $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{max,ss}$, $2,12 \pm 0,84$ ώρες, $AUC_{\tau,ss}$, 194 ± 78 ng.h/ml, CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. Οι κατώτερες συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα όπως μετρήθηκαν από LC/MS/MS σχετίζονταν σημαντικά ($r^2 = 0,85$) με $AUC_{\tau,ss}$.

Με βάση την παρακολούθηση όλων των ασθενών κατά την περίοδο της παράλληλης θεραπείας με κυκλοσπορίνη, καταλήγουμε ότι οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις στο αίμα (εκπεφρασμένες σε τιμές χρωματογραφικής μεθόδου) που επιτυγχάνονται (δέκατα, ενενηκοστά εκατοστημόρια) και οι ημερήσιες δόσεις ήταν $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 έως 13 ng/ml) και $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5 έως 2,7 mg), αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

Θεραπεία συντήρησης: Από τον 3^ο έως τον 12^ο μήνα, μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης, οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις στο αίμα (εκπεφρασμένες σε τιμές χρωματογραφικής μεθόδου) που επιτυγχάνονται (δέκατα, ενενηκοστά εκατοστημόρια) και οι ημερήσιες δόσεις ήταν $19 \pm 4,1$ ng/mL (14 έως 24 ng/mL) και $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 έως 13,6 mg), αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2). Άρα, η δόση του σιρόλιμους ήταν περίπου 4 φορές υψηλότερη για να υπερκαλύψει και την έλλειψη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης με κυκλοσπορίνη (2 φορές αύξηση) και την ανάγκη για αυξημένη ανοσοκαταστολή λόγω απουσίας κυκλοσπορίνης (2 φορές αύξηση).

Λεμφαγγειολειομυώματωση (LAM)

Σε μια κλινική δοκιμή ασθενών με LAM, η διάμεση ελάχιστη συγκέντρωση του σιρόλιμους στο ολικό αίμα μετά από 3 εβδομάδες λήψης δισκίων σιρόλιμους σε δόση 2 mg/ημέρα ήταν 6,8 ng/ml (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 4,6 έως 9,0 ng/ml, n=37). Με έλεγχο της συγκέντρωσης (συγκεντρώσεις στόχοι 5 έως 15 ng/ml), η διάμεση συγκέντρωση του σιρόλιμους στο τέλος των 12 μηνών θεραπείας ήταν 6,8 ng/ml (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 5,9 έως 8,9 ng/ml, n=37).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες: σχηματισμός κενотоπιών σε κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, εκφύλιση ορχικών σωληναρίων, έλκη γαστρεντερικού, οστικά κατάγματα και πόροι,

ηπατική αιμοποίηση και πνευμονική φωσφολιπιδίωση.

Το σιρόλιμους δεν ήταν μεταλλαξιογόνο στις *in vitro* δοκιμές βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης, στη δοκιμή χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε κύτταρα Ωοθήκης Κινέζικου κρικητού, στη μεταλλαξιογόνο δοκιμή με κύτταρα λεμφώματος ποντικού ή στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμή ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης σε επίμυες και αρουραίους έδειξαν αυξημένη επίπτωση λεμφωμάτων (αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες), ηπατοκυτταρικού αδενώματος και καρκινώματος (αρσενικοί επίμυες) και κοκκιοκυτταρικής λευχαιμίας (θηλυκοί επίμυες). Είναι γνωστό ότι μπορεί να συμβούν κακοήθειες (λέμφωμα) δευτερευόντως από τη χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς. Σε επίμυες, αυξήθηκαν οι χρόνιες ελκωτικές βλάβες του δέρματος. Οι αλλαγές μπορεί να σχετίζονται με τη χρόνια ανοσοκαταστολή. Στους αρουραίους, τα αδενώματα των διαμέσων κυττάρων των όρχεων ήταν πιθανώς ενδεικτικά μίας απάντησης στην ωχρινοποιητική ορμόνη, ειδική του είδους και συνήθως θεωρούνται περιορισμένης κλινικής σημασίας.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή παρατηρήθηκε μειωμένη γονιμότητα στους αρσενικούς αρουραίους. Σε μελέτη 13 εβδομάδων σε αρουραίους αναφέρθηκαν μερικώς αναστρέψιμες μειώσεις στις μετρήσεις του σπέρματος. Ελάττωση στο βάρος των όρχεων και/ή ιστολογικές βλάβες (π.χ. ατροφία των σωληναρίων και γιγαντιαία κύτταρα των σωληναρίων) παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και σε μία μελέτη με πιθήκους. Στους αρουραίους το σιρόλιμους προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα, η οποία εκδηλώθηκε με θνησιμότητα και μειωμένο βάρος εμβρύων (με τις σχετικές καθυστερήσεις στην οστέωση του σκελετού). (βλ. παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Μαγνήσιο στεατικό
Τάλκης

Επικάλυψη δισκίου:

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία

Πολυαιθυλενογλυκόλη
Γλυκερόλης μονοελαϊκός εστέρας
Φαρμακευτικό βερνίκι (shellac)
Θειϊκό ασβέστιοΚυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Σακχαρόζη
Τιτανίου διοξείδιο
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο καστανό (E172)
Πολοξαμερές 188
α-τοκοφερόλη
Ποβιδόνη
Κηρός καρναούβης
Μελάνι εκτύπωσης (κόμμαε λάκκας, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, προπυλενογλυκόλη [E1520], συμπκνωμένο διάλυμα αμμωνίας, σιμεθικόνη)

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Γλυκερόλης μονοελαϊκός εστέρας
Φαρμακευτικό βερνίκι (shellac)
Θειϊκό ασβέστιο
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Σακχαρόζη
Τιτανίου διοξείδιο
Πολοξαμερές 188
α-τοκοφερόλη
Ποβιδόνη
Κηρός καρναούβης
Μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, προπυλενογλυκόλη [E1520], συμπτυκνωμένο διάλυμα αμμωνίας, σιμεθικόνη)

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία

Πολυαιθυλενογλυκόλη
Γλυκερόλης μονοελαϊκός εστέρας
Φαρμακευτικό βερνίκι (shellac)
Θειϊκό ασβέστιο
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Σακχαρόζη
Τιτανίου διοξείδιο
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο καστανό (E172)
Πολοξαμερές 188
α-τοκοφερόλη
Ποβιδόνη
Κηρός καρναούβης
Μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, προπυλενογλυκόλη [E1520], συμπτυκνωμένο διάλυμα αμμωνίας, σιμεθικόνη)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία

3 χρόνια.

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία

3 χρόνια.

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε το blister στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διανχής κυψέλη από polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE)/polychlorotrifluoroethylene (Aclar) και αλουμίνιο σε συσκευασία των 30 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία
EU/1/01/171/009-010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Μαρτίου 2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Μαρτίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Ramune 1 mg/ml πόσιμο διάλυμα:

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Βέλγιο

Ramune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία, Ramune 1 mg επικαλυμμένα δισκία, Ramune 2 mg επικαλυμμένα δισκία:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 60 ml (ΣΤΟ ΚΟΥΤΙ ΠΕΡΙΕΧΟΝΤΑΙ ΣΥΡΙΓΓΕΣ/ΦΙΑΛΗ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 1 mg/ml πόσιμο διάλυμα
σιρόλιμους

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml Rapamune περιέχει 1 mg σιρόλιμους.
Κάθε 60 ml φιάλη Rapamune περιέχει 60 mg σιρόλιμους.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: αιθανόλη, προπυλενογλυκόλη (E1520), λιπαρά οξέα σόγιας. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα

1 φιάλη
30 δοσολογικές σύριγγες
1 εφαρμογέας σύριγγας
1 θήκη για μεταφορά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Να χρησιμοποιείται εντός 30 ημερών μετά το άνοιγμα της φιάλης.

Να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών μετά το γέμισμα της δοσολογικής σύριγγας.

Μετά την αραίωση, το παρασκεύασμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/171/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rapamune 1 mg/ ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ: ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 60 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 1 mg/ml πόσιμο διάλυμα
σιρόλιμους

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml Rapamune περιέχει 1 mg σιρόλιμους.
Κάθε 60 ml φιάλη Rapamune περιέχει 60 mg σιρόλιμους.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: αιθανόλη, προπυλενογλυκόλη (E1520), λιπαρά οξέα σόγιας. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα
60 ml φιάλη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Να χρησιμοποιείται εντός 30 ημερών μετά το άνοιγμα της φιάλης.

Να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών μετά το γέμισμα της δοσολογικής σύριγγας.

Μετά την αραίωση, το παρασκεύασμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/171/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ: ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 60 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 1 mg/ml πόσιμο διάλυμα
σιρόλιμους

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml Rapamune περιέχει 1 mg σιρόλιμους.
Κάθε 60 ml φιάλη Rapamune περιέχει 60 mg σιρόλιμους.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: αιθανόλη, προπυλενογλυκόλη (E1520), λιπαρά οξέα σόγιας. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 ml πόσιμου διαλύματος

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Ημερομηνία ανοίγματος

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Να χρησιμοποιείται εντός 30 ημερών μετά το άνοιγμα της φιάλης.

Να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών μετά το γέμισμα της δοσολογικής σύριγγας.

Μετά την αραίωση το παρασκεύασμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/171/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙΑ-ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 30 ΚΑΙ ΤΩΝ 100 ΔΙΣΚΙΩΝ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία
σιρόλιμους

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 0,5 mg σιρόλιμους.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: λακτόζη μονοϋδρική, σακχαρόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα δισκία
100 επικαλυμμένα δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Μη θρυμματίζετε, μη μασάτε ή μη σπάζετε.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε το blister στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rapamune 0,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 0,5 mg δισκία
σιρόλιμους

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙΑ - ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 30 ΚΑΙ ΤΩΝ 100 ΔΙΣΚΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία
σιρόλιμους

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg σιρόλιμους

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: λακτόζη μονοϋδρική, σακχαρόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα δισκία
100 επικαλυμμένα δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Μη θρυμματίζετε, μη μασάτε ή μη σπάζετε
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε το blister στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rapamune 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 1 mg δισκία
σιρόλιμους

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙΑ - ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 30 ΚΑΙ ΤΩΝ 100 ΔΙΣΚΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία
σιρόλιμους

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg σιρόλιμους

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: λακτόζη μονοϋδρική, σακχαρόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα δισκία
100 επικαλυμμένα δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Μη θρυμματίζετε, μη μασάτε ή μη σπάζετε
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε το blister στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rapamune 2 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 2 mg δισκία
σιρόλιμους

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rapamune 1 mg/ml πόσιμο διάλυμα σιρόλιμους

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Rapamune και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rapamune
3. Πώς να πάρετε το Rapamune
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rapamune
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rapamune και ποια είναι η χρήση του

Το Rapamune περιέχει τη δραστική ουσία σιρόλιμους, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που λέγονται ανοσοκατασταλτικά. Βοηθά στον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματός σας, ύστερα από τη μεταμόσχευση νεφρού.

Το Rapamune χρησιμοποιείται σε ενήλικες για να αποτρέψει το σώμα σας να απορρίψει νεφρούς που έχουν μεταμοσχευθεί και κανονικά χρησιμοποιείται μαζί με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που λέγονται κορτικοστεροειδή (τους πρώτους 2 έως 3 μήνες) και αρχικά μαζί με κυκλοσπορίνη.

Το Rapamune χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ασθενών με σποραδική λεμφαγγειολειομυώματωση (σποραδική ΛΑΜ), με μέτρια πνευμονοπάθεια ή φθίνουσα πνευμονική λειτουργία. Η σποραδική ΛΑΜ είναι μια σπάνια προοδευτική νόσος των πνευμόνων που επηρεάζει κυρίως γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Το πιο συχνό σύμπτωμα της σποραδικής ΛΑΜ είναι η δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rapamune

Μην πάρετε το Rapamune

- σε περίπτωση αλλεργίας στο σιρόλιμους ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στα αράπικα φιστίκια ή στη σόγια.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rapamune

- Εάν έχετε οποιαδήποτε ηπατικά προβλήματα ή εάν είχατε μία νόσο που είχε προσβάλλει το ήπαρ σας, παρακαλούμε να το πείτε στο γιατρό σας επειδή αυτό μπορεί να επηρεάσει τη δόση

Rapamune που λαμβάνετε και μπορεί να προκαλέσει την ανάγκη να κάνετε πρόσθετες αιματολογικές εξετάσεις.

- Το Rapamune, όπως άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να πολεμήσει τη λοίμωξη και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των λεμφικών ιστών και του δέρματος.
- Εάν έχετε δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο από 30 kg/m² μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο μη φυσιολογικής επούλωσης τραύματος.
- Εάν θεωρείστε ως ασθενής υψηλού κινδύνου για απόρριψη μοσχεύματος νεφρού, όπως αν είχατε προηγούμενο μόσχευμα το οποίο απορρίφθηκε.

Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις για να παρακολουθήσει τα επίπεδα του Rapamune στο αίμα σας. Επιπλέον, ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις προκειμένου να παρακολουθήσει τη λειτουργία των νεφρών σας, τα επίπεδα των λιπιδίων του αίματός σας (χοληστερόλη και/ή τριγλυκερίδια) και, πιθανά, την ηπατική σας λειτουργία, κατά τη θεραπεία με Rapamune.

Η έκθεση στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη ακτινοβολία θα πρέπει να περιορισθεί με κάλυψη του δέρματός σας με ρουχισμό και με τη χρήση αντηλιακού με υψηλό δείκτη προστασίας, διότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του δέρματος.

Παιδιά και έφηβοι

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Rapamune σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Rapamune δε συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και Rapamune

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορούν να παρεμβληθούν στη δράση του Rapamune και, συνεπώς, μπορεί να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης του Rapamune. Πιο συγκεκριμένα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- οποιαδήποτε άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.
- αντιβιοτικά ή αντιμυκητιασικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία λοιμώξεων π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, ριφαμπουτίνη, κλοτριμαζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη. Δε συνιστάται η λήψη του Rapamune με ριφαμπικίνη, κετοκοναζόλη ή βορικοναζόλη.
- φάρμακα για την υψηλή πίεση του αίματος ή φάρμακα για προβλήματα καρδιάς περιλαμβανομένων της νικαρδιπίνης, βεραπαμίλης και διλτιαζέμης.
- αντι-επιληπτικά φάρμακα περιλαμβανομένων της καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης, φαινυτοΐνης.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ελκών ή άλλων γαστρεντερικών διαταραχών, όπως σισαπρίδη, σιμετιδίνη, μετοκλοπραμίδη.
- βρωμοκρυπτίνη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον και σε διάφορες ορμονικές διαταραχές), δαναζόλη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία γυναικολογικών διαταραχών) ή αναστολείς πρωτεάσης (π.χ. για τον HIV και την ηπατίτιδα C όπως ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, μποσεπρεβίρη, και τελαπρεβίρη).
- Βαλσαμόχορτο-υπερικό (*Hypericum perforatum*)
- Ietermovir (ένα αντικό φάρμακο με σκοπό την πρόληψη λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό)
- κανναβιδιόλη (στις χρήσεις περιλαμβάνεται, μεταξύ άλλων, η θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων).

Η χρήση ζωντανών εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Rapamune. Πριν τους εμβολιασμούς, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας ότι λαμβάνετε Rapamune.

Η χρήση του Rapamune μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (λιπίδια του αίματος) στο αίμα σας, που μπορεί να απαιτήσουν θεραπεία. Φάρμακα γνωστά ως "στατίνες" και "φιβράτες", που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αύξησης της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο αποσύνθεσης των μυών (ραβδομύωση). Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για να μειώσετε τα λιπίδια στο αίμα σας.

Η ταυτόχρονη χρήση Rapamune με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ένας τύπος φαρμάκου που χρησιμοποιείται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης) μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

Το Rapamune με τροφή και ποτό

Το Rapamune πρέπει να λαμβάνεται σταθερά, είτε με είτε χωρίς φαγητό. Εάν προτιμάτε να παίρνετε το Rapamune με φαγητό, τότε θα πρέπει να το παίρνετε πάντα με φαγητό. Εάν προτιμάτε να παίρνετε το Rapamune χωρίς φαγητό, τότε θα πρέπει να το παίρνετε πάντα χωρίς φαγητό. Το φαγητό μπορεί να επηρεάσει την ποσότητα του φαρμάκου που μπαίνει στην κυκλοφορία του αίματός σας και η λήψη του φαρμάκου με φαγητό με έναν συνεπή τρόπο σημαίνει ότι τα επίπεδα του Rapamune στο αίμα σας παραμένουν πιο σταθερά.

Το Rapamune δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Rapamune δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rapamune και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Rapamune περνά στο μητρικό γάλα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό.

Μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων έχει συσχετισθεί με τη χρήση του Rapamune και συνήθως αποκαθίσταται μετά τη διακοπή.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Παρότι η θεραπεία με Rapamune δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, εάν έχετε κάποια ανησυχία συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Το Rapamune περιέχει αιθανόλη (αλκοόλη)

Το Rapamune περιέχει έως και 3,17% σε όγκο αιθανόλης (αλκοόλ). Μία αρχική δόση των 6 mg περιέχει έως και 150 mg αλκοόλ, ισοδύναμη με 3,80 ml μπύρας ή 1,58 ml κρασί. Αυτή η ποσότητα αλκοόλ μπορεί να είναι βλαβερή για αυτούς που υποφέρουν από αλκοολισμό, καθώς και σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ασθένεια του ήπατος ή επιληψία. Το αλκοόλ μπορεί να τροποποιήσει ή να αυξήσει τη δράση των άλλων φαρμάκων.

Οι δόσεις συντήρησης των 4 mg ή λιγότερα περιέχουν μικρές ποσότητες αιθανόλης (100 mg ή λιγότερο), οι οποίες πιθανώς είναι αρκετά χαμηλές για να είναι βλαβερές.

3. Πώς να πάρετε το Raramune

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια ακριβώς δόση Raramune πρέπει να παίρνετε και πόσο συχνά να την παίρνετε. Ακολουθήστε ακριβώς τις οδηγίες του γιατρού σας και ποτέ μην αλλάζετε τη δόση μόνος σας.

Το Raramune είναι για χρήση μόνο από του στόματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε δυσκολία να πάρετε το πόσιμο διάλυμα.

Το Raramune πρέπει να λαμβάνεται σταθερά, είτε με είτε χωρίς φαγητό.

Νεφρικό μόσχευμα

Ο γιατρός σας θα σας δώσει μία αρχική δόση των 6 mg όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά την εγχείρηση μεταμόσχευσης νεφρών. Κατόπιν θα χρειαστεί να παίρνετε 2 mg Raramune κάθε ημέρα, μέχρι να ορίσει κάτι άλλο ο γιατρός σας. Ο καθορισμός της δόσης σας θα εξαρτηθεί από τα επίπεδα του Raramune στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα χρειαστεί να διεξάγει εξετάσεις αίματος για να μετρήσει τις συγκεντρώσεις του Raramune.

Εάν παίρνετε επίσης κυκλοσπορίνη, τότε πρέπει να παίρνετε τα δύο φάρμακα με διαφορά 4 ωρών περίπου μεταξύ τους.

Αρχικά το Raramune συνιστάται να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Μετά από 3 μήνες, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει είτε το Raramune ή την κυκλοσπορίνη, αφού δε συνιστάται αυτά τα φάρμακα να λαμβάνονται μαζί μετά από αυτή την περίοδο.

Σποραδική Λεμφαγγειολειομυώματωση (Σποραδική ΛΑΜ)

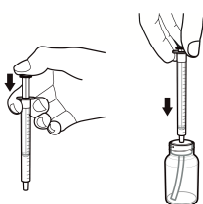
Ο γιατρός σας θα σας δίνει 2 mg Raramune κάθε μέρα, μέχρι να σας δώσει άλλες οδηγίες. Η δόση σας θα προσαρμοστεί ανάλογα με το επίπεδο του Raramune στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιεί εξετάσεις αίματος για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων του Raramune.

Οδηγίες πώς να αραιώσετε το Raramune

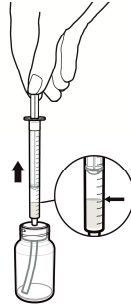
1. Αφαιρέστε το καπάκι ασφαλείας από τη φιάλη πιέζοντας τις άκρες του καπακιού και στρέφοντάς το. Τοποθετήστε τον εφαρμογέα της σύριγγας στη φιάλη μέχρι να έρθει στο ίδιο επίπεδο με το χείλος της φιάλης. Μην επιχειρήσετε να απομακρύνετε τον εφαρμογέα της σύριγγας από τη φιάλη όταν τον έχετε ήδη τοποθετήσει.



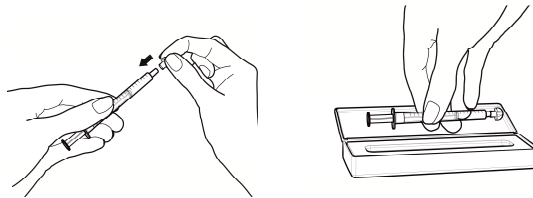
2. Με το έμβολο εντελώς μέσα, εισάγετε μία από τις δοσολογικές σύριγγες στο άνοιγμα του εφαρμογέα.



3. Τραβήξτε την ακριβή ποσότητα πόσιμου διαλύματος Rapamune, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας, τραβώντας μαλακά το έμβολο έξω από τη δοσολογική σύριγγα μέχρις ότου το επίπεδο του ποσίμου διαλύματος να ευθυγραμμιστεί με το κατάλληλο σημείο της δοσολογικής σύριγγας. Η φιάλη πρέπει να παραμένει σε όρθια θέση κατά το τράβηγμα του διαλύματος. Εάν κατά το τράβηγμα σχηματιστούν φυσαλλίδες στο πόσιμο διάλυμα στη δοσολογική σύριγγα, αδειάστε πίσω στη φιάλη το διάλυμα Rapamune και επαναλάβετε τη διαδικασία τράβηγματος. Ίσως χρειαστεί να επαναλάβετε το βήμα 3, περισσότερο από μία φορά, ώστε να χορηγηθεί η δόση σας.



4. Μπορεί να σας έχουν δοθεί οδηγίες να πάρετε το πόσιμο διάλυμα Rapamune μία συγκεκριμένη ώρα της ημέρας. Εάν είναι απαραίτητο να μεταφέρετε το φάρμακο μαζί σας, γεμίστε τη δοσολογική σύριγγα έως το κατάλληλο σημάδι και τοποθετήστε το καπάκι ασφαλείας σε αυτή-το καπάκι κάνει ένα θόρυβο όταν τοποθετηθεί σωστά. Κατόπιν τοποθετήστε την καπακωμένη δοσολογική σύριγγα στη θήκη για τη μεταφορά, που διατίθεται. Όταν το φάρμακο είναι μέσα στη σύριγγα μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (να μην υπερβαίνει τους 25°C) ή στο ψυγείο και πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.



5. Αδειάστε το περιεχόμενο της δοσολογικής σύριγγας μόνο μέσα σε ένα γυάλινο ή πλαστικό ποτήρι που περιέχει τουλάχιστον 60 ml νερού ή χυμού πορτοκαλιού. Ανακατέψτε καλά για ένα λεπτό και πιείτε το αμέσως. Ξαναγεμίστε το ποτήρι με τουλάχιστον 120 ml νερού ή χυμού πορτοκαλιού, ανακατέψτε καλά και πιείτε το αμέσως. Κανένα άλλο υγρό, συμπεριλαμβανομένου του χυμού γκρέιπφρουτ, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αραιώση. Η δοσολογική σύριγγα και το καπάκι, προορίζονται για μία χρήση και μετά απορρίπτονται.



Όταν το διάλυμα της φιάλης φυλάσσεται στο ψυγείο μπορεί να εμφανίσει μικρή θολότητα. Εάν συμβεί αυτό, απλά περιμένετε μέχρι να έρθει το πόσιμο διάλυμα Rapamune σε θερμοκρασία δωματίου και ανακινήστε απαλά. Η παρουσία αυτής της θολότητας δεν επηρεάζει την ποιότητα του Rapamune.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Raramune από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερο φάρμακο από ότι σας είπαν να πάρετε, απευθυνθείτε σε ένα γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου. Πάντα να παίρνετε μαζί σας τη φιάλη που φέρει ετικέτα, ακόμη και αν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Raramune

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Raramune, πάρτε το αμέσως μόλις το θυμηθείτε, αλλά όχι εντός των 4 ωρών πριν από την επόμενη δόση κυκλοσπορίνης. Κατόπιν, συνεχίστε τη λήψη του φαρμάκου σας ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση και πάντα να παίρνετε το Raramune και την κυκλοσπορίνη με περίπου 4 ώρες διαφορά. Εάν ξεχάσετε εντελώς μία δόση Raramune, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Raramune

Μην σταματάτε τη λήψη του Raramune παρά μόνο εάν σας το πει ο γιατρός σας, καθώς κινδυνεύετε να απορριφθεί το μόσχευμά σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Πρέπει να επικοινωνήσετε **αμέσως με τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε συμπτώματα, όπως πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας και/ή του φάρυγγα (στο πίσω μέρος του στόματος) και/ή δυσκολία στην αναπνοή (αγγειοοίδημα) ή μία κατάσταση του δέρματος όπου στο δέρμα παρατηρείται σοβαρού βαθμού ξεφλούδισμα της επιδερμίδας (αποφολιδωτική δερματίτιδα). Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μίας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης.

Νεφρική βλάβη με χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων (θρομβοκυτοπενική πορφύρα/αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο)

Όταν λαμβάνεται με φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους), το Raramune μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο βλάβης των νεφρών, με παράλληλη εμφάνιση μείωσης του αριθμού των θρομβοκυττάρων και ερυθροκυττάρων του αίματος, με ή χωρίς εξάνθημα (θρομβοκυτοπενική πορφύρα/αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο). Εάν εμφανίσετε συμπτώματα, όπως μελανιάσματα ή εξάνθημα, μεταβολές στα ούρα σας ή μεταβολές στη συμπεριφορά ή κάποιες άλλες σοβαρές, ασυνήθιστες ή παρατεταμένες αλλαγές, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Λοιμώξεις

Το Raramune μειώνει τους μηχανισμούς άμυνας του ίδιου του οργανισμού σας. Συνεπώς, ο οργανισμός σας δεν θα μπορεί να αμυνθεί στις λοιμώξεις τόσο καλά όσο στην φυσιολογική κατάσταση. Επομένως, όταν λαμβάνετε το Raramune μπορεί να προσβληθείτε από περισσότερες λοιμώξεις σε σχέση με το φυσιολογικό, όπως λοιμώξεις του δέρματος, του στόματος, του στομάχου και των εντέρων, των πνευμόνων και των ουροφόρων οδών (δείτε τη λίστα παρακάτω). Θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αν εμφανίσετε συμπτώματα τα οποία είναι σοβαρά, ασυνήθιστα ή παρατεταμένα.

Συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- Συλλογή υγρού γύρω από το νεφρό
- Πρήξιμο του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των χεριών και των ποδιών
- Πόνος
- Πυρετός
- Πονοκέφαλος
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση
- Στομαχόπονος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία
- Μείωση ερυθροκυττάρων, χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων
- Αυξημένα λιπίδια αίματος (χοληστερόλη και/ή τριγλυκερίδια) (υπερλιπιδαιμία), υψηλό σάκχαρο αίματος (υπεργλυκαιμία), χαμηλό κάλιο αίματος (υποκαλιαιμία), χαμηλό φώσφορο αίματος (υποφωσφοραιμία), αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Ακμή
- Ουρολοίμωξη των ουροφόρων οδών
- Πνευμονία και άλλες βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις
- Μειωμένος αριθμός κυττάρων κατά των λοιμώξεων στο αίμα (λευκά αιμοσφαίρια)
- Διαβήτης
- Μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες, αυξημένες τιμές των ηπατικών ενζύμων AST ή/και ALT
- Εξάνθημα
- Αυξημένη πρωτεΐνη στα ούρα
- Διαταραχές εμμήνου ρύσης (συμπεριλαμβανομένης της απουσίας, της μη συχνής ή της έντονης περιόδου)
- Καθυστερημένη επούλωση (αυτό μπορεί να περιλαμβάνει άνοιγμα του χειρουργικού τραύματος ή του χείλους της χειρουργικής ραφής)
- Ταχυκαρδία
- Υπάρχει μία γενική τάση των υγρών να συσσωρεύονται σε διάφορους ιστούς.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή μολύνσεων)
- Φλεβικές θρομβώσεις στα πόδια
- Θρόμβοι αίματος στον πνεύμονα
- Στοματικά έλκη
- Συλλογή υγρού στην κοιλιά
- Βλάβη των νεφρών με παράλληλη εμφάνιση μείωσης του αριθμού των θρομβοκυττάρων και ερυθροκυττάρων του αίματος, με ή χωρίς εξάνθημα (αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο)
- Χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- Καταστροφή του οστίτη ιστού
- Φλεγμονή που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των πνευμόνων, υγρό γύρω από τον πνεύμονα
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Καρκίνος του δέρματος
- Λοίμωξη των νεφρών
- Κύστες ωοθηκών
- Συλλογή υγρού στο σάκο που περιβάλλει την καρδιά η οποία, σε κάποιες περιπτώσεις, μπορεί να μειώσει τη δυνατότητα της καρδιάς να αντλεί αίμα
- Φλεγμονή του παγκρέατος
- Αλλεργικές αντιδράσεις
- Έρπης ζωστήρας

- Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- Καρκίνος του λεμφικού ιστού (λέμφωμα/λεμφοϋπερπλαστική νόσος μετά τη μεταμόσχευση), συνδυασμένη μείωση ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων
- Αιμορραγία των πνευμόνων
- Πρωτεΐνη στα ούρα, περιστασιακά σοβαρή και σχετιζόμενη με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως πρήξιμο
- Ουλή του νεφρού που μπορεί να μειώσει τη νεφρική λειτουργία
- Υπερβολική συλλογή υγρού στους ιστούς λόγω μη φυσιολογικής λεμφικής λειτουργίας
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, με ή χωρίς εξάνθημα (θρομβοκυτοπενική πορφύρα)
- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που μπορούν να προκαλέσουν ξεφλούδισμα του δέρματος
- Φυματίωση
- Λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr
- Λοιμώδης διάρροια με *Clostridium difficile*
- Σοβαρή ηπατική βλάβη

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους

- Συσσώρευση πρωτεΐνης στους αεραγωγούς σάκους των πνευμόνων, που μπορεί να παρεμποδίσει την αναπνοή
- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να επηρεάσουν τα αιμοφόρα αγγεία (δείτε την παραπάνω παράγραφο για τις αλλεργικές αντιδράσεις)

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπάθειας (PRES), ένα σοβαρό σύνδρομο του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τα ακόλουθα συμπτώματα: πονοκέφαλο, ναυτία, έμετο, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και απώλεια όρασης. Σε περίπτωση ταυτόχρονης εμφάνισης οποιωνδήποτε από τα παραπάνω, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

Οι ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ παρουσίασαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτές των ασθενών με νεφρικό μόσχευμα, με επιπρόσθετη (ανεπιθύμητη ενέργεια) τη μείωση του σωματικού βάρους, η οποία μπορεί να επηρεάσει -έως 1 στους 10 ανθρώπους.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rapamune

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη “ΛΗΞΗ”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Διατηρήστε το πόσιμο διάλυμα Rapamune στην αρχική φιάλη, για να προστατεύεται από το φως.

Αφού ανοιχθεί η φιάλη, το περιεχόμενο πρέπει να διατηρείται στο ψυγείο και να χρησιμοποιείται εντός 30 ημερών. Εάν είναι απαραίτητο, μπορείτε να φυλάτε τις φιάλες σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25°C, για ένα μικρό χρονικό διάστημα, αλλά όχι παραπάνω από 24 ώρες.

Αφού η δοσολογική σύριγγα έχει γεμίσει με πόσιμο διάλυμα Raramune, πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25°C, για μέγιστο χρονικό διάστημα 24 ωρών.

Αφού το περιεχόμενο της δοσολογικής σύριγγας έχει αραιωθεί με νερό ή χυμό πορτοκάλι, πρέπει να είναι άμεση η πόση του παρασκευάσματος.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Raramune

Η δραστική ουσία είναι σιρόλιμους. Κάθε ml του πόσιμο διάλυμα Raramune περιέχει 1 mg σιρόλιμους.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πολυσορβικό 80 (E433) και phosal 50 PG (φωσφατιδυλχολίνη, προπυλενογλυκόλη [E1520], μονο-και διγλυκερίδια, αιθανόλη, λιπαρά οξέα σόγιας και ασκορβυλεστέρας παλμιτικός).

Αυτό το φάρμακο περιέχει περίπου 350 mg προπυλενογλυκόλης (E1520) σε κάθε ml.

Εμφάνιση του Raramune και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το πόσιμο διάλυμα Raramune είναι απαλό κίτρινο έως κίτρινο διάλυμα που διατίθεται σε φιάλη των 60 ml.

Κάθε συσκευασία περιέχει: μία φιάλη (γυαλί καφέ χρώματος) που περιέχει 60 ml Raramune πόσιμο διάλυμα, ένα προσαρμογέα σύριγγας, 30 δοσολογικές σύριγγες (πλαστικό καφέ χρώματος) και μία θήκη μεταφοράς σύριγγας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον ΜΜ/ΕΕΕΕ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία

σιρόλιμους

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rapamune και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rapamune
3. Πώς να πάρετε το Rapamune
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rapamune
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rapamune και ποια είναι η χρήση του

Το Rapamune περιέχει τη δραστική ουσία σιρόλιμους, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που λέγονται ανοσοκατασταλτικά. Βοηθά στον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματός σας, ύστερα από τη μεταμόσχευση νεφρού.

Το Rapamune χρησιμοποιείται σε ενήλικες για να αποτρέψει το σώμα σας να απορρίψει νεφρούς που έχουν μεταμοσχευθεί και κανονικά χρησιμοποιείται μαζί με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που λέγονται κορτικοστεροειδή (τους πρώτους 2 έως 3 μήνες) και αρχικά μαζί με κυκλοσπορίνη.

Το Rapamune χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ασθενών με σποραδική λεμφαγγειολειομυώματωση (σποραδική ΛΑΜ), με μέτρια πνευμονοπάθεια ή φθίνουσα πνευμονική λειτουργία. Η σποραδική ΛΑΜ είναι μια σπάνια προοδευτική νόσος των πνευμόνων που επηρεάζει κυρίως γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Το πιο συχνό σύμπτωμα της σποραδικής ΛΑΜ είναι η δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rapamune

Μην πάρετε το Rapamune

- σε περίπτωση αλλεργίας στο σιρόλιμους ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rapamune

- Εάν έχετε οποιαδήποτε ηπατικά προβλήματα ή εάν είχατε μία νόσο που είχε προσβάλλει το ήπαρ

σας, παρακαλούμε να το πείτε στο γιατρό σας επειδή αυτό μπορεί να επηρεάσει τη δόση Rapamune που λαμβάνετε και μπορεί να προκαλέσει την ανάγκη να κάνετε πρόσθετες αιματολογικές εξετάσεις.

- Το Rapamune, όπως άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να πολεμήσει τη λοίμωξη και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των λεμφικών ιστών και του δέρματος.
- Εάν έχετε δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο από 30 kg/m² μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο μη φυσιολογικής επούλωσης τραύματος.
- Εάν θεωρείστε ως ασθενής υψηλού κινδύνου για απόρριψη μοσχεύματος νεφρού, όπως αν είχατε προηγούμενο μόσχευμα το οποίο απορρίφθηκε.

Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις για να παρακολουθήσει τα επίπεδα του Rapamune στο αίμα σας. Επιπλέον, ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις προκειμένου να παρακολουθήσει τη λειτουργία των νεφρών σας, τα επίπεδα των λιπιδίων του αίματός σας (χοληστερόλη και/ή τριγλυκερίδια) και, πιθανά, την ηπατική σας λειτουργία, κατά τη θεραπεία με Rapamune.

Η έκθεση στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη ακτινοβολία θα πρέπει να περιορισθεί με κάλυψη του δέρματός σας με ρουχισμό και με τη χρήση αντηλιακού με υψηλό δείκτη προστασίας, διότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του δέρματος.

Παιδιά και έφηβοι

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Rapamune σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Rapamune δε συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και Rapamune

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορούν να παρεμβληθούν στη δράση του Rapamune και, συνεπώς, μπορεί να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης του Rapamune. Πιο συγκεκριμένα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- οποιαδήποτε άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.
- αντιβιοτικά ή αντιμυκητιασικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία λοιμώξεων π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, ριφαμπουτίνη, κλοτριμαζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη. Δε συνιστάται η λήψη του Rapamune με ριφαμπικίνη, κετοκοναζόλη ή βορικοναζόλη.
- φάρμακα για την υψηλή πίεση του αίματος ή φάρμακα για προβλήματα καρδιάς περιλαμβανομένων της νικαρδιπίνης, βεραπαμίλης και διλτιαζέμης.
- αντι-επιληπτικά φάρμακα περιλαμβανομένων της καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης, φαινυτοΐνης.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ελκών ή άλλων γαστρεντερικών διαταραχών, όπως σισαπρίδη, σιμετιδίνη, μετοκλοπραμίδη.
- βρωμοκρυπτίνη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον και σε διάφορες ορμονικές διαταραχές), δαναζόλη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία γυναικολογικών διαταραχών) ή αναστολείς πρωτεάσης (π.χ. για τον HIV και την ηπατίτιδα C όπως ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, μποςεπρεβίρη, και τελαπρεβίρη).
- Βαλσαμόχορτο-υπερικό (*Hypericum perforatum*)
- Ietermovir (ένα αντικό φάρμακο με σκοπό την πρόληψη λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό)
- κανναβιδιόλη (στις χρήσεις περιλαμβάνεται, μεταξύ άλλων, η θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων).

Η χρήση ζωντανών εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Ramamune. Πριν τους εμβολιασμούς, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας ότι λαμβάνετε Ramamune.

Η χρήση του Ramamune μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (λιπίδια του αίματος) στο αίμα σας, που μπορεί να απαιτήσουν θεραπεία. Φάρμακα γνωστά ως "στατίνες" και "φιβράτες", που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αύξησης της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο αποσύνθεσης των μυών (ραβδομυόλυση). Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για να μειώσετε τα λιπίδια στο αίμα σας.

Η ταυτόχρονη χρήση Ramamune με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ένας τύπος φαρμάκου που χρησιμοποιείται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης) μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

Το Ramamune με τροφή και ποτό

Το Ramamune πρέπει να λαμβάνεται σταθερά, είτε με είτε χωρίς φαγητό. Εάν προτιμάτε να παίρνετε το Ramamune με φαγητό, τότε θα πρέπει να το παίρνετε πάντα με φαγητό. Εάν προτιμάτε να παίρνετε το Ramamune χωρίς φαγητό, τότε θα πρέπει να το παίρνετε πάντα χωρίς φαγητό. Το φαγητό μπορεί να επηρεάσει την ποσότητα του φαρμάκου που μπαίνει στην κυκλοφορία του αίματός σας και η λήψη του φαρμάκου με φαγητό με έναν συνεπή τρόπο σημαίνει ότι τα επίπεδα του Ramamune στο αίμα σας παραμένουν πιο σταθερά.

Το Ramamune δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Ramamune δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ramamune και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Ramamune περνά στο μητρικό γάλα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Ramamune πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό.

Μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων έχει συσχετισθεί με τη χρήση του Ramamune και συνήθως αποκαθίσταται μετά τη διακοπή.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Παρότι η θεραπεία με Ramamune δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, εάν έχετε κάποια ανησυχία συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Το Ramamune περιέχει λακτόζη και σακχαρόζη

Το Ramamune περιέχει 86,4 mg λακτόζη και έως και 215,8 mg σακχαρόζη. Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Ramamune

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια ακριβώς δόση Rapamune πρέπει να παίρνετε και πόσο συχνά να την παίρνετε. Ακολουθήστε ακριβώς τις οδηγίες του γιατρού σας και ποτέ μην αλλάζετε τη δόση μόνος σας.

Το Rapamune είναι μόνο για χρήση από του στόματος. Μη θρυμματίζετε, μη μασάτε ή μη σπάζετε τα δισκία. Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε δυσκολία να πάρετε το δισκίο.

Πολλαπλά δισκία των 0,5 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο των δισκίων του 1 mg και των 2 mg, αφού οι διαφορετικές περιεκτικότητες δεν είναι άμεσα εναλλάξιμες.

Το Rapamune πρέπει να λαμβάνεται σταθερά, είτε με είτε χωρίς φαγητό.

Νεφρικό μόσχευμα

Ο γιατρός σας θα σας δώσει μία αρχική δόση των 6 mg όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά την εγχείρηση μεταμόσχευσης νεφρών. Κατόπιν θα χρειαστεί να παίρνετε 2 mg Rapamune κάθε ημέρα, μέχρι να ορίσει κάτι άλλο ο γιατρός σας. Ο καθορισμός της δόσης σας θα εξαρτηθεί από τα επίπεδα του Rapamune στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα χρειαστεί να διεξάγει εξετάσεις αίματος για να μετρήσει τις συγκεντρώσεις του Rapamune.

Εάν παίρνετε επίσης κυκλοσπορίνη, τότε πρέπει να παίρνετε τα δύο φάρμακα με διαφορά 4 ωρών περίπου μεταξύ τους.

Αρχικά το Rapamune συνιστάται να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Μετά από 3 μήνες, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει είτε το Rapamune ή την κυκλοσπορίνη, αφού δε συνιστάται αυτά τα φάρμακα να λαμβάνονται μαζί μετά από αυτή την περίοδο.

Σποραδική Λεμφαγγειοлейμωμάτωση (Σποραδική ΛΑΜ)

Ο γιατρός σας θα σας δίνει 2 mg Rapamune κάθε μέρα, μέχρι να σας δώσει άλλες οδηγίες. Η δόση σας θα προσαρμοστεί ανάλογα με το επίπεδο του Rapamune στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιεί εξετάσεις αίματος για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων του Rapamune.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rapamune από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερο φάρμακο από ότι σας είπαν να πάρετε, απευθυνθείτε σε ένα γιατρό ή πηγαίνετε το συντομότερο δυνατόν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου. Πάντα να παίρνετε μαζί σας το blister που φέρει επισήμανση, ακόμη και αν είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rapamune

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rapamune, πάρτε το αμέσως μόλις το θυμηθείτε, αλλά όχι εντός των 4 ωρών πριν από την επόμενη δόση κυκλοσπορίνης. Κατόπιν, συνεχίστε τη λήψη του φαρμάκου σας ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση και πάντα να παίρνετε το Rapamune και την κυκλοσπορίνη με περίπου 4 ώρες διαφορά. Εάν ξεχάσετε εντελώς μία δόση Rapamune, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Rapamune

Μην σταματάτε τη λήψη του Rapamune παρά μόνο εάν σας το πει ο γιατρός σας, καθώς κινδυνεύετε να απορριφθεί το μόσχευμά σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Πρέπει να επικοινωνήσετε **αμέσως με τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε συμπτώματα, όπως πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας και/ή του φάρυγγα (στο πίσω μέρος του στόματος) και/ή δυσκολία στην αναπνοή (αγγειοοίδημα) ή μία κατάσταση του δέρματος όπου στο δέρμα παρατηρείται σοβαρού βαθμού ξεφλούδισμα της επιδερμίδας (αποφολιδωτική δερματίτιδα). Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μίας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης.

Νεφρική βλάβη με χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων (θρομβοκυτοπενική πορφύρα/αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο)

Όταν λαμβάνεται με φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους), το Rapamune μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο βλάβης των νεφρών, με παράλληλη εμφάνιση μείωσης του αριθμού των θρομβοκυττάρων και ερυθροκυττάρων του αίματος, με ή χωρίς εξάνθημα (θρομβοκυτοπενική πορφύρα/αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο). Εάν εμφανίσετε συμπτώματα, όπως μελανιάσματα ή εξάνθημα, μεταβολές στα ούρα σας ή μεταβολές στη συμπεριφορά ή κάποιες άλλες σοβαρές, ασυνήθιστες ή παρατεταμένες αλλαγές, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Λοιμώξεις

Το Rapamune μειώνει τους μηχανισμούς άμυνας του ιδίου του οργανισμού σας. Συνεπώς, ο οργανισμός σας δεν θα μπορεί να αμυνθεί στις λοιμώξεις τόσο καλά όσο στην φυσιολογική κατάσταση. Επομένως, όταν λαμβάνετε το Rapamune μπορεί να προσβληθείτε από περισσότερες λοιμώξεις σε σχέση με το φυσιολογικό, όπως λοιμώξεις του δέρματος, του στόματος, του στομάχου και των εντέρων, των πνευμόνων και των ουροφόρων οδών (δείτε τη λίστα παρακάτω). Θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αν εμφανίσετε συμπτώματα τα οποία είναι σοβαρά, ασυνήθιστα ή παρατεταμένα.

Συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- Συλλογή υγρού γύρω από το νεφρό
- Πρήξιμο του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των χεριών και των ποδιών
- Πόνος
- Πυρετός
- Πονοκέφαλος
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση
- Στομαχόπονος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία
- Μείωση ερυθροκυττάρων, χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων
- Αυξημένα λιπίδια αίματος (χοληστερόλη και/ή τριγλυκερίδια) (υπερλιπιδαιμία), υψηλό σάκχαρο αίματος (υπεργλυκαιμία), χαμηλό κάλιο αίματος (υποκαλιαιμία), χαμηλό φώσφορο αίματος (υποφωσφοραιμία), αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Ακμή
- Ουρολοίμωξη των ουροφόρων οδών
- Πνευμονία και άλλες βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις
- Μειωμένος αριθμός κυττάρων κατά των λοιμώξεων στο αίμα (λευκά αιμοσφαίρια)

- Διαβήτης
- Μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες, αυξημένες τιμές των ηπατικών ενζύμων AST ή/και ALT
- Εξάνθημα
- Αυξημένη πρωτεΐνη στα ούρα
- Διαταραχές εμμήνου ρύσης (συμπεριλαμβανομένης της απουσίας, της μη συχνής ή της έντονης περιόδου)
- Καθυστερημένη επούλωση (αυτό μπορεί να περιλαμβάνει άνοιγμα του χειρουργικού τραύματος ή του χείλους της χειρουργικής ραφής)
- Ταχυκαρδία
- Υπάρχει μία γενική τάση των υγρών να συσσωρεύονται σε διάφορους ιστούς.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή μολύνσεων)
- Φλεβικές θρομβώσεις στα πόδια
- Θρόμβοι αίματος στον πνεύμονα
- Στοματικά έλκη
- Συλλογή υγρού στην κοιλιά
- Βλάβη των νεφρών με παράλληλη εμφάνιση μείωσης του αριθμού των θρομβοκυττάρων και ερυθροκυττάρων του αίματος, με ή χωρίς εξάνθημα (αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο)
- Χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- Καταστροφή του οστίτη ιστού
- Φλεγμονή που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των πνευμόνων, υγρό γύρω από τον πνεύμονα
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Καρκίνος του δέρματος
- Λοίμωξη των νεφρών
- Κύστεις ωοθηκών
- Συλλογή υγρού στο σάκο που περιβάλλει την καρδιά η οποία, σε κάποιες περιπτώσεις, μπορεί να μειώσει τη δυνατότητα της καρδιάς να αντλεί αίμα
- Φλεγμονή του παγκρέατος
- Αλλεργικές αντιδράσεις
- Έρπης ζωστήρας
- Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- Καρκίνος του λεμφικού ιστού (λέμφωμα/λεμφοϋπερπλαστική νόσος μετά τη μεταμόσχευση), συνδυασμένη μείωση ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων
- Αιμορραγία των πνευμόνων
- Πρωτεΐνη στα ούρα, περιστασιακά σοβαρή και σχετιζόμενη με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως πρήξιμο
- Ουλή του νεφρού που μπορεί να μειώσει τη νεφρική λειτουργία
- Υπερβολική συλλογή υγρού στους ιστούς λόγω μη φυσιολογικής λεμφικής λειτουργίας
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, με ή χωρίς εξάνθημα (θρομβοκυτοπενική πορφύρα)
- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που μπορούν να προκαλέσουν ξεφλούδισμα του δέρματος
- Φυματίωση
- Λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr
- Λοιμώδης διάρροια με *Clostridium difficile*
- Σοβαρή ηπατική βλάβη

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους

- Συσσώρευση πρωτεΐνης στους αεραγωγούς σάκους των πνευμόνων, που μπορεί να παρεμποδίσει την αναπνοή

- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να επηρεάσουν τα αιμοφόρα αγγεία (δείτε την παραπάνω παράγραφο για τις αλλεργικές αντιδράσεις)

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπάθειας (PRES), ένα σοβαρό σύνδρομο του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τα ακόλουθα συμπτώματα: πονοκέφαλο, ναυτία, έμετο, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και απώλεια όρασης. Σε περίπτωση ταυτόχρονης εμφάνισης οποιωνδήποτε από τα παραπάνω, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

Οι ασθενείς με sporadική ΛΑΜ παρουσίασαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτές των ασθενών με νεφρικό μόσχευμα, με επιπρόσθετη (ανεπιθύμητη ενέργεια) τη μείωση του σωματικού βάρους, η οποία μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 10 ανθρώπους.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rapamune

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο blister και στο κουτί μετά τη “ΛΗΞΗ”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε το blister στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rapamune

Η δραστική ουσία είναι σιρόλιμους.

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο Rapamune 0,5 mg περιέχει 0,5 mg σιρόλιμους.

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο Rapamune 1 mg περιέχει 1 mg σιρόλιμους.

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο Rapamune 2 mg περιέχει 2 mg σιρόλιμους.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας του δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, πολυαιθυλενογλυκόλη, στεατικό μαγνήσιο, τάλκης
Επικάλυψη του δισκίου: πολυαιθυλενογλυκόλη, γλυκερόλης μονοελαϊκός εστέρας, φαρμακευτικό βερνίκι,θειϊκό ασβέστιο, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, σακχαρόζη, τιτανίου διοξείδιο, πολοξαμερές 188, α-τοκοφερόλη, ποβιδόνη, κηρός καρναούβης, μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, προπυλενογλυκόλη [E1520], συμπκνωμένο διάλυμα αμμωνίας, σιμεθικόνη). Τα δισκία των 0,5 mg και 2 mg επίσης περιέχουν σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) και σιδήρου οξείδιο

καστανό (E172).

Εμφάνιση του Rapamune και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rapamune 0,5 mg διατίθεται με τη μορφή επικαλυμμένων δισκίων χρώματος ανοιχτού καφέ και τριγωνικού σχήματος με τυπωμένο το "RAPAMUNE 0.5 mg" στη μία πλευρά.

Το Rapamune 1 mg διατίθεται με τη μορφή επικαλυμμένων δισκίων χρώματος λευκού και τριγωνικού σχήματος με τυπωμένο το "RAPAMUNE 1 mg" στη μία πλευρά.

Το Rapamune 2 mg διατίθεται με τη μορφή επικαλυμμένων δισκίων χρώματος κιτρινομπέζ και τριγωνικού σχήματος με τυπωμένο το "Rapamune 2 mg" στη μία πλευρά.

Τα δισκία διατίθενται σε blisters των 30 και των 100 δισκίων. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf.: +34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον ΜΜ/ΕΕΕΕ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.