

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapamune 1 mg/mL перорален разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки mL съдържа 1 mg сиролимус (*sirolimus*).  
Всяка бутилка от 60 mL съдържа 60 mg сиролимус.

### Помощни вещества с известно действие

Всеки mL съдържа 20 mg етанол и 20 mg соево масло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.  
Бледожълт до жълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Rapamune е показан при възрастни пациенти за профилактика на органното отхвърляне след бъбречна трансплантация с нисък до умерен имунологичен риск. Препоръчва се първоначално Rapamune да се използва в комбинация с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди в продължение на 2 до 3 месеца. Rapamune може да се продължи като поддържаща терапия с кортикостероиди, само ако микроемулсионният циклоспорин може постепенно да се спре (вж. точки 4.2 и 5.1).

Rapamune е показан за лечение на пациенти със спорадична лимфангиолейомиоматоза с умерено изразено белодробно заболяване или влошаваща се белодробна функция (вж. точки 4.2 и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се назначи и да остане под контрола на специалист-трансплантолог с подходяща квалификация.

#### Дозировка

#### Профилактика на органно отхвърляне

##### *Първоначална терапия (2 до 3 месеца след трансплантацията)*

Обичайната схема на дозиране за Rapamune е 6 mg еднократна перорална натоварваща доза, приложена колкото се може по-скоро след трансплантацията, последвана от 2 mg веднъж дневно, до получаване на резултати от терапевтичния мониторинг на лекарствения продукт (вж. *Терапевтичен мониторинг на лекарствения продукт и коригиране на дозата*). Дозата на Rapamune след това трябва да се индивидуализира, за да се постигнат най-ниски нива в цяла кръв от 4 до 12 ng/mL (хроматографски анализ). Терапията с Rapamune трябва да се оптимизира с намаляващи дози стероиди и микроемулсионен циклоспорин. За първите 2-3 месеца след трансплантацията препоръчителният диапазон на най-ниски концентрации за циклоспорин е 150 – 400 ng/mL (анализ с моноклонални антитела или равностойна техника) (вж. точка 4.5).

За да се сведе до минимум вариабилността, Rapamune трябва да се приема по едно и също време спрямо циклоспорин, 4 часа след дозата циклоспорин и винаги по един и същ начин - със или без храна (вж. точка 5.2).

#### *Поддържаща терапия*

Циклоспорин трябва да се спре постепенно в продължение на 4 до 8 седмици и дозата на Rapamune трябва да се коригира, за да се постигнат най-ниски нива в цяла кръв от 12 до 20 ng/mL (хроматографски анализ; вж. *Терапевтичен мониторинг на лекарствения продукт и коригиране на дозата*). Rapamune трябва да се дава с кортикостероиди. Ако за определени пациенти спирането на лечението с циклоспорин е или неуспешно, или не може да се опита, комбинацията от циклоспорин и Rapamune не трябва да се поддържа повече от 3 месеца след трансплантацията. При такива пациенти, когато е клинично уместно, Rapamune трябва да се преустанови и да се назначи алтернативна имunosупресивна схема на лечение.

#### *Терапевтичен мониторинг на лекарствения продукт и коригиране на дозата*

Нивата на сиролимус в цяла кръв трябва да се следят внимателно при следните популации:

- (1) при пациенти с чернодробно увреждане
- (2) когато индуктори или инхибитори на CYP3A4 се прилагат едновременно и след прекратяването им (вж. точка 4.5) и/или
- (3) ако дозирането на циклоспорин се намали значително, или се преустанови, тъй като вероятността тези популации да имат специални изисквания за дозиране е най-голяма.

Терапевтичният мониторинг на лекарствения продукт не трябва да бъде единственото основание за коригиране на терапията със сиролимус. Трябва да се обръща нужното внимание и на клиничните признаци/симптоми, тъканните биопсии и лабораторните параметри.

Повечето пациенти, получили 2 mg Rapamune 4 часа след циклоспорин, са имали най-ниски концентрации на сиролимус в цяла кръв в рамките на целевия диапазон от 4 до 12 ng/mL (изразено като стойности от хроматографски анализ). Оптималната терапия изисква мониториране на терапевтичната концентрация на лекарствения продукт при всички пациенти.

В оптималния случай коригирането на дозата на Rapamune трябва да се базира на повече от едно най-ниско ниво, получено повече от 5 дни след предхождаща промяна на дозата.

Пациентите могат да преминат от Rapamune перорален разтвор на таблетна форма въз основа на преизчисление mg за mg. Препоръчва се 1 или 2 седмици след смяна на лекарствения форма или на количеството на активното вещество в таблетките да се измери най-ниската концентрация, за да се потвърди, че тази концентрация е в рамките на препоръчвания целеви диапазон.

След прекратяването на терапията с циклоспорин се препоръчва целеви диапазон на най-ниските концентрации от 12 до 20 ng/mL (хроматографски анализ). Циклоспорин инхибира метаболизма на сиролимус и следователно нивата на сиролимус ще намалееят, когато циклоспорин се прекрати, освен ако не се увеличи дозата сиролимус. Дозата сиролимус ще трябва да бъде средно 4 пъти по-висока, за да се компенсира както липсата на фармакокинетично взаимодействие (2-кратно увеличение), така и повишената нужда от имunosупресори в отсъствие на циклоспорин (2-кратно увеличение). Степента, в която се увеличава дозата сиролимус, трябва да съответства на степента на елиминиране на циклоспорин.

Ако по време на поддържащата терапия се налага(т) допълнително(и) коригиране(ия) на дозата (след спирането на циклоспорин), при повечето пациенти тези корекции могат да се базират на просто съотношение: нова доза Rapamune = доза в момента x (целева концентрация / концентрация в момента). В допълнение към нова поддържаща доза трябва да се има предвид и натоварваща доза, когато се налага значително да се повишат най-ниските концентрации на сиролимус: натоварваща доза Rapamune = 3 x (нова поддържаща доза – поддържаща доза в

момента). Максималната доза Rapamune, приложена в един ден, не трябва да надвишава 40 mg. Ако изчислената дневна доза надвишава 40 mg поради добавянето на натоварваща доза, натоварващата доза трябва да се приложи в продължение на 2 дни. Най-ниските концентрации на сиролимус трябва да се следят най-малко 3-4 дни след натоварваща(и) доза(и).

Препоръчаните 24-часови диапазони на най-ниската концентрация на сиролимус се основават на хроматографски методи. Използвани са няколко метода за количествено определяне на концентрациите на сиролимус в цяла кръв. Понастоящем в клиничната практика концентрациите на сиролимус в цяла кръв се измерват както с хроматографски, така и с имунологични методи. Стойностите за концентрацията, получени чрез тези различни методи, не са взаимозаменяеми. Всички концентрации на сиролимус, цитирани в тази Кратка характеристика на продукта, са измерени с хроматографски методи или са преобразувани в еквиваленти на хроматографския метод. Целевият диапазон трябва да се коригира в зависимост от метода за количествено определяне, използван за определяне на най-ниските концентрации на сиролимус. Тъй като резултатите зависят от метода за количествено определяне и лабораторията и могат да се променят с времето, корекции на целевия терапевтичен диапазон трябва да се правят при детайлно познаване на използвания в дадената лаборатория метод. Следователно лекарите трябва да бъдат постоянно информирани от отговорни представители за тяхната местна лаборатория относно използвания на място метод за определяне на концентрацията на сиролимус.

#### Пациенти със спорадична лимфангиолейомиоматоза (S-LAM)

Началната доза Rapamune при пациенти с S-LAM е 2 mg/ден. Най-ниските концентрации на сиролимус в цялата кръв трябва да бъдат измерени след 10 до 20 дни, с коригиране на дозата за поддържане на концентрации между 5 и 15 ng/ml.

При по-голямата част от пациентите корекциите в дозата могат да се основават на просто съотношение: нова доза Rapamune = настояща доза x (таргетна концентрация/настояща концентрация). Честите корекции на дозата Rapamune въз основа на концентрациите на сиролимус в нестационарно състояние могат да доведат до предозиране или субдозирание поради дългия полуживот на сиролимус. След като поддържащата доза Rapamune бъде коригирана, пациентите трябва да продължат с новата поддържаща доза за период от поне 7 до 14 дни преди последващо коригиране на дозата с мониториране на концентрацията. След като бъде установена доза, трябва да се извършва терапевтичен лекарствен мониторинг поне на всеки 3 месеца.

Понастоящем няма данни от контролирани проучвания при лечение на S-LAM за период по-дълъг от една година, поради което ползата от лечението трябва да бъде оценена отново, когато то се използва в дългосрочен план.

#### Специални популации

##### *Чернокожа популация*

Налице е ограничена информация в подкрепа на факта, че чернокожите реципиенти на бъбречни транспланти (главно афро-американци) се нуждаят от по-високи дози и по-високи най-ниски нива на сиролимус, за да се постигне същата ефикасност както при нечернокожи пациенти. Данните за ефикасността и безопасността са твърде ограничени, за да позволяват конкретни препоръки за употреба на сиролимус при чернокожи реципиенти.

##### *Старческа възраст*

Клиничните проучвания с Rapamune перорален разтвор не са обхванали достатъчен брой пациенти над 65 години, за да се определи дали те ще отговорят по-различно от по-младите пациенти (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Клирънсът на сиролимус може да е намален при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 5.2). При пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва поддържащата доза Rapamune да бъде намалена приблизително наполовина.

Препоръчва се внимателно да се мониторира най-ниските нива на сиролимус в цяла кръв при пациенти с чернодробно увреждане (вж. *Терапевтичен мониторинг на лекарствения продукт и коригиране на дозата*). Не се налага да се променя натоварващата доза Rapamune.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да се извършва мониториране на всеки 5 до 7 дни, докато 3 последователни най-ниски нива покажат стабилни концентрации на сиролимус след коригиране на дозата или след натоварваща доза поради забавеното достигане на стационарно състояние, дължащо се на удължения полуживот.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Rapamune при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

Rapamune е предназначен само за перорално приложение.

За да се сведе до минимум вариабилността, Rapamune трябва да се приема винаги по един и същ начин – или със, или без храна.

Трябва да се избягва сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Rapamune перорален разтвор съдържа соево масло. Пациенти, алергични към фъстъци или соя, не трябва да приемат това лекарство.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Rapamune не е достатъчно проучен при пациенти с бъбречна трансплантация, с висок имунологичен риск, следователно не се препоръчва употребата му при тази група пациенти (вж. точка 5.1).

При пациенти с бъбречна трансплантация, със забавено функциониране на присадката, сиролимус може да забави възстановяването на бъбречната функция.

### Реакции на свръхчувствителност

С приема на сиролимус се свързват реакции на свръхчувствителност, в т.ч. анафилактични/анафилактоидни реакции, ангиоедем, ексфолиативен дерматит и васкулит вследствие на свръхчувствителност (вж. точка 4.8).

## Съпътстваща терапия

### *Имуносупресори (само при пациенти с бъбречна трансплантация)*

В клинични проучвания сиролимус се прилага едновременно със следните лекарствени продукти: такролимус, циклоспорин, азатиоприн, микофенолат мофетил, кортикостероиди и цитотоксични антители. Комбинираното приложение на сиролимус с други имуносупресори не е изследвано подробно.

При едновременно прилагане на Rapamune и циклоспорин трябва да се следи бъбречната функция. При пациенти с повишени серумни нива на креатинин трябва да се помисли за съответно коригиране на схемата за имуносупресия. Трябва да се внимава при едновременно прилагане на други лекарствени продукти, за които се знае, че имат вредно въздействие върху бъбречната функция.

Пациенти, лекувани с циклоспорин и Rapamune повече от 3 месеца, са имали по-висок серумен креатинин и по-ниска изчислена скорост на гломерулна филтрация в сравнение с пациенти, лекувани с циклоспорин и плацебо или с азатиоприн като контрола. Пациентите, при които прилагането на циклоспорин е преустановено успешно, са имали по-ниски нива на серумния креатинин и по-висока изчислена скорост на гломерулна филтрация, а така също и по-ниска честота на злокачествени заболявания, в сравнение с пациентите, останали на циклоспорин. Продължителното едновременно прилагане на циклоспорин и Rapamune като поддържаща терапия не може да се препоръча.

На базата на информация от последващи клинични проучвания използването на Rapamune, микофенолат мофетил и кортикостероиди в комбинация с индуциране на IL-2 рецептор на анти тяло (IL2R Ab) не се препоръчва при *de novo* бъбречна трансплантация (вж. точка 5.1).

Препоръчва се периодично количествено проследяване на екскрецията на протеини в урината. В едно проучване за оценка на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация често се наблюдава увеличена екскреция на протеини в урината от 6 до 24 месеца след преминаването към Rapamune (вж. точка 5.1). При 2% от пациентите в проучването се съобщава също за нова проява на остра нефроза (нефротичен синдром) (вж. точка 4.8). В отворено рандомизирано проучване, преминаването от инхибитора на калциневрин такролимус към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация се свързва с неблагоприятен профил на безопасност без полза по отношение на ефикасността и по тази причина не може да се препоръча (вж. точка 5.1).

Съпътстващата употреба на Rapamune с инхибитор на калциневрин може да повиши риска от хемолитично-уремичен синдром/тромботична тромбоцитопенична пурпура/тромботична микроангиопатия (HUS/TTP/TMA), индуцирани от инхибитора на калциневрин.

### *Инхибитори на HMG-CoA редуктазата*

При клинични проучвания едновременното прилагане на Rapamune и инхибитори на HMG-CoA редуктазата и/или фибрати се е понасяло добре. По време на терапия с Rapamune със или без CsA пациентите трябва да се наблюдават за повишени липиди, а пациентите, приемащи инхибитор на HMG-CoA редуктазата и/или фибрат, трябва да се наблюдават за евентуално развитие на рабдомиолиза и други нежелани реакции, описани в съответната Кратка характеристика на продукта за тези лекарства.

### *Цитохром P450 изоензими*

Едновременното прилагане на сиролимус с мощни инхибитори на CYP3A4 (като кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или с индуктори на CYP3A4 (като рифампин, рифабутин) не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### Ангиоедем

Едновременното прилагане на Rapamune и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) е причинило реакции от типа ангионевротичен оток. Повишените нива на сиролимус, например поради взаимодействие с мощни инхибитори на СYP3A4 (със/без едновременно прилагани АСЕ инхибитори), също могат да потенцират ангиоедем (вж. точка 4.5). В някои случаи ангиоедемът изчезва при прекратяване или намаляване на дозата на Rapamune.

При едновременната употреба на сиролимус с АСЕ инхибитори е наблюдавана повишена честота на биопсично доказано остро отхвърляне (biopsy confirmed acute rejection, BCAR) при пациенти с бъбречна трансплантация (вж. точка 5.1). Пациентите, приемащи сиролимус, трябва да се следят внимателно, ако приемат едновременно АСЕ инхибитори.

### Ваксиниране

Имуносупресорите могат да повлияят отговора към ваксините. По време на лечение с имуносупресори, в т. ч. и Rapamune, ваксинирането може да има по-слаб ефект. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва при лечение с Rapamune.

### Злокачествени заболявания

Имуносупресията може да доведе до повишена податливост на инфекции и до възможно развитие на лимфом и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Както обикновено при пациенти с повишен риск от рак на кожата, излагането на слънчева светлина и ултравиолетови (УВ) лъчи трябва да се ограничи, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен крем с висок защитен фактор.

### Инфекции

Прекомерното потискане на имунната система може също да повиши податливостта на инфекции, включително опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), инфекции с фатален изход и сепсис.

Сред тези заболявания при пациентите с бъбречна трансплантация са нефропатия, свързана с ВК вирус, и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус. Тези инфекции често са свързани с високо общо ниво на имуносупресия и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид при диференциалната диагноза при имуносупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

При пациенти с бъбречна трансплантация, неполучавали антиминобна профилактика, се съобщават случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Следователно през първите 12 месеца след трансплантацията трябва да се прилага антиминобна профилактика срещу пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*.

В продължение на 3 месеца след бъбречната трансплантация се препоръчва профилактика срещу цитомегаловирус (CMV), особено при пациенти с повишен риск от CMV заболяване.

### Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва внимателно да се следят най-ниските нива на сиролимус в цяла кръв. При пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на поддържащата доза наполовина на базата на намаления клирънс (вж. точки 4.2 и 5.2). Тъй като при тези пациенти полуживотът е удължен, след натоварваща доза или промяна на дозата трябва да се извърши терапевтичен мониторинг на лекарствения продукт за по-продължителен период от време, докато се достигнат стабилни концентрации (вж. точки 4.2 и 5.2).

## Популации с белодробни и чернодробни трансплантации

Безопасността и ефикасността на Rapamune като имunosупресираща терапия не са установени при пациенти с чернодробни и белодробни трансплантации, и следователно не се препоръчва употребата му.

В две клинични проучвания на пациенти с *de novo* чернодробни трансплантации употребата на сиролимус заедно с циклоспорин или такролимус се свързва с увеличение на случаите на тромбоза на чернодробната артерия, водеща главно до загуба на присадката или смърт.

Едно клинично проучване, при което пациенти след чернодробна трансплантация са рандомизирани да преминават от схема с инхибитор на калциневрин (CNI) към схема със сиролимус, в съпоставка с това да продължат схемата с CNI, 6-144 месеца след чернодробната трансплантация, не показва предимство по отношение на коригираната спрямо изходната GFR на 12-ия месец (съответно -4,45 mL/min и -3,07 mL/min). Също така проучването не показва по-лоши резултати по отношение на честотата на комбинирана загуба на присадката, липсващи данни за преживяемост или смъртност за групата с преминаване на сиролимус в сравнение с групата с продължаване на приема на CNI. Честота на смъртните случаи в групата с преминаване на сиролимус е по-висока от тази с продължаване на CNI, въпреки че честотите не се различават статистически значимо. Честотата на преждевременно оттегляне от клиничното изпитване, на нежеланите реакции като цяло (и специално на инфекциите) и на доказано чрез биопсия остро отхвърляне на чернодробната присадка на 12-ия месец е значимо по-висока в групата с преминаване на сиролимус в сравнение с групата с продължаване на CNI.

Съобщават се случаи на дехисценция на бронхиални анастомози, повечето фатални, при пациенти с *de novo* белодробни трансплантации, когато сиролимус се използва като част от схемата за имunosупресия.

## Системни ефекти

Има съобщения за нарушено или забавено заздравяване на раните, включително лимфоцеле при пациенти с бъбречна трансплантация или дехисценция на раната, при пациенти, получаващи Rapamune. Според данни от медицинската литература при пациенти с индекс на телесна маса (ИТМ) по-висок от 30 kg/m<sup>2</sup> може да има повишен риск от нарушено зарастване на раните.

Има съобщения и за събиране на течност, включително периферен едем, лимфедем, плеврален излив и перикардни изливи (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни) при пациенти, получаващи Rapamune.

Употребата на Rapamune се свързва с повишени серумен холестерол и триглицериди, което може да изисква лечение. Пациентите, на които е предписан Rapamune, трябва да се мониторира за хиперлипидемия с лабораторни тестове и при откриване на хиперлипидемия да се предприемат последващи интервенции като диета, физически упражнения и антилипемични средства. При пациенти с установена хиперлипидемия трябва да се прецени съотношението риск/полза, преди да се назначи имunosупресираща схема на лечение, включваща Rapamune. По подобен начин съотношението риск/полза от продължаващата терапия с Rapamune трябва да се прецени отново при пациенти с тежка рефрактерна хиперлипидемия.

## Етанол

Rapamune перорален разтвор съдържа до 2,5 об. % етанол (алкохол). Една натоварваща доза от 6 mg съдържа до 150 mg алкохол, което е еквивалентно на 3 mL бира или 1,25 mL вино. Това количество може да е потенциално вредно при лица, страдащи от алкохолизъм, и трябва да се има предвид при бременни или кърмещи жени, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.



Поддържащите дози от 4 mg или по-ниски съдържат малки количества етанол (100 mg или по-малко), които вероятно са твърде ниски, за да бъдат вредни.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Сиролимус се метаболизира главно от изоензима CYP3A4 в чревната стена и черния дроб. Сиролимус е също субстрат за ефлуксната помпа за множествена лекарствена резистентност, P-гликопротеин (P-gp), намираща се в тънките черва. Следователно, абсорбцията и последващото елиминиране на сиролимус може да се повлияят от вещества, които засягат тези протеини. Инхибиторите на CYP3A4 (като кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин, или кларитромицин) намаляват метаболизма на сиролимус и увеличават нивата на сиролимус. Индукторите на CYP3A4 (като рифампин или рифабутин) увеличават метаболизма на сиролимус и намаляват нивата му. Едновременното приемане на сиролимус с мощни инхибитори на CYP3A4 или индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.4).

##### Рифампицин (CYP3A4 индуктор)

Прилагането на многократни дози рифампицин понижава концентрациите на сиролимус в цяла кръв след еднократна доза от 10 mg Rapamune перорален разтвор. Рифампицин увеличава клирънса на сиролимус с приблизително 5,5 пъти и намалява AUC и C<sub>max</sub> съответно с приблизително 82% и 71%. Едновременното прилагане на сиролимус и рифампицин не се препоръчва (вж. точка 4.4).

##### Кетоконазол (CYP3A4 инхибитор)

Прилагането на многократни дози кетоконазол значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и експозицията на сиролимус от Rapamune перорален разтвор, изразени чрез увеличаването на C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, и AUC на сиролимус съответно 4,4 пъти, 1,4 пъти, и 10,9- пъти. Едновременното приемане на сиролимус и кетоконазол не се препоръчва (вж. точка 4.4).

##### Вориконазол (CYP3A4 инхибитор)

Съобщава се, че едновременното приемане на сиролимус (2 mg еднократна доза) с перорално прилагане на многократни дози вориконазол (400 mg на всеки 12 часа в продължение на 1 ден, след което по 100 mg на всеки 12 часа в продължение на 8 дни) при здрави лица увеличава C<sub>max</sub> и AUC на сиролимус със средно съответно 7 пъти и 11 пъти. Едновременното прилагане на сиролимус и вориконазол не се препоръчва (вж. точка 4.4).

##### Дилтиазем (CYP3A4 инхибитор)

Едновременното перорално прилагане на 10 mg Rapamune перорален разтвор и 120 mg дилтиазем значително повлиява бионаличността на сиролимус. C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, и AUC на сиролимус се повишават съответно 1,4 пъти, 1,3 пъти, и 1,6 пъти. Сиролимус не повлиява фармакокинетиката нито на дилтиазем, нито на неговите метаболити дезацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем. Ако се прилага дилтиазем, трябва да се следят кръвните нива на сиролимус и може да се наложи коригиране на дозата.

##### Верапамил (CYP3A4 инхибитор)

Прилагането на многократни дози верапамил и перорален разтвор на сиролимус значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и на двата лекарствени продукта. C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, и AUC на сиролимус в цяла кръв се увеличават съответно 2,3 пъти, 1,1 пъти, и 2,2 пъти. C<sub>max</sub> и AUC в плазмата за S-(-) верапамил се увеличават с по 1,5 пъти, а t<sub>max</sub> намалява с 24%. Нивата на сиролимус трябва да се следят и да се има предвид съответно да се намалят дозите и на двата лекарствени продукта.

### Еритромицин (CYP3A4 инхибитор)

Прилагането на многократни дози еритромицин и перорален разтвор на сиролимус значително повишава скоростта и степента на абсорбция и на двата лекарствени продукта.  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , и AUC на сиролимус в цяла кръв се увеличават съответно с 4,4 пъти, 1,4 пъти, и 4,2 пъти.  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , и AUC на еритромицин от плазмата се увеличават съответно 1,6 пъти, 1,3 пъти, и 1,7 пъти. Нивата на сиролимус трябва да се следят и да се има предвид съответно да се намалят дозите и на двата лекарствени продукта.

### Циклоспорин (субстрат на CYP3A4)

Скоростта и степента на абсорбция на сиролимус значително се увеличават от циклоспорин А (CsA). Сиролимус, прилаган едновременно (5 mg), и на 2 часа (5 mg) и 4 часа (10 mg) след CsA (300 mg), води до повишена AUC на сиролимус съответно с приблизително 183%, 141% и 80%. Ефектът на CsA също се изразява и в повишаване на  $C_{max}$  и  $t_{max}$  на сиролимус. Когато сиролимус се дава 2 часа преди прилагането на CsA, неговите  $C_{max}$  и AUC не се повлияват. Еднократните дози сиролимус не повлияват фармакокинетиката на циклоспорин (микроемулсия) у здрави доброволци, когато се прилагат едновременно или през интервал от 4 часа. Препоръчва се Rapamune да се дава 4 часа след циклоспорин (микроемулсия).

### Перорални контрацептиви

Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между Rapamune перорален разтвор и 0,3 mg норгестрел/0,03 mg етинилестрадиол. Въпреки че резултатите от проучване на взаимодействието на еднократни дози с перорален контрацептив предполагат липсата на фармакокинетично взаимодействие, резултатите не могат да изключат възможността от промени във фармакокинетиката, които биха могли да повлияят върху ефикасността на пероралния контрацептив по време на дългосрочно лечение с Rapamune.

### Други възможни взаимодействия

Инхибитори на CYP3A4 могат да забавят метаболизма на сиролимус и да повишат нивата на сиролимус в кръвта. Такива инхибитори включват някои противогъбични (напр. клотримазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол), някои антибиотици (напр. тролеандомицин, телитромицин, кларитромицин), някои протеазни инхибитори (напр. ритонавир, индинавир, боцепревир, телапревир), никардипин, бромокриптин, циметидин и даназол.

Индукторите на CYP3A4 могат да ускорят метаболизма на сиролимус и да понижат нивата на сиролимус в кръвта (напр. жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), антиконвулсанти: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин).

Въпреки че сиролимус инхибира човешкия чернодробен микрозомален цитохром P<sub>450</sub> CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, и CYP3A4/5 *in vitro*, не се очаква активното вещество да инхибира действието на тези изоензими *in vivo*, тъй като концентрациите на сиролимус, необходими да се осъществи инхибиране, са много по-високи от наблюдаваните при пациенти, получаващи терапевтични дози Rapamune. Инхибитори на P-gp може да намалят ефлукса на сиролимус от чревните клетки и да повишат нивата на сиролимус.

Сокът от грейпфрут оказва влияние върху CYP3A4-медирания метаболизъм и следователно трябва да се избягва.

Може да се наблюдават фармакокинетични взаимодействия с гастроинтестинални прокинетични препарати като цизаприд и метоклопрамид.

Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между сиролимус и някое от следните вещества: ацикловир, аторвастатин, дигоксин, глибенкламид, метилпреднизолон, нифедипин, преднизолон и триметоприм/сулфаметоксазол.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

По време на лечението с Rapamune и в продължение на 12 седмици след спирането на Rapamune трябва да се използва ефективна контрацепция (вж. точка 4.5).

### Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на сиролимус при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Rapamune не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост. По време на терапията с Rapamune и 12 седмици след прекратяването му трябва да се използва ефективна контрацепция.

### Кърмене

След прилагане на белязан с радиоизотоп сиролимус, в кърмата на лактиращи плъхове се екскретира радиоактивност. Не е известно дали сиролимус се екскретира в кърмата. Поради вероятността от нежелани реакции при кърмачета, причинени от сиролимус, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Rapamune.

### Фертилитет

При някои от пациентите, лекувани с Rapamune, се наблюдава влошаване на параметрите на спермата. Тези ефекти в повечето случаи са обратими при прекратяване на Rapamune (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не е известно Rapamune да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Нежелани реакции, наблюдавани при профилактика на органно отхвърляне при бъбречна трансплантация

Най-често съобщаваните нежелани реакции (възникващи при >10% от пациентите) са тромбоцитопения, анемия, пирексия, хипертония, хипокалемия, хипофосфатемия, инфекции на пикочните пътища, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хипертриглицеридемия, коремни болки, лимфоцеле, периферен оток, артралгия, акне, диария, болка, запек, гадене, главоболие, повишен креатинин в кръвта и повишена кръвна лактат дехидрогеназа (LDH).

Честотата на нежеланите реакции може да се увеличи с повишаване на най-ниското ниво на сиролимус.

Следният списък на нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания и на постмаркетинговия опит.

За всеки системно-органен клас нежеланите реакции са изброени в подразделения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните

категории: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Повечето пациенти са били на имunosупресиращи схеми на лечение, които са включвали Rapamune в комбинация с други имunosупресиращи средства.

Системо-органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Пневмония; Гъбична инфекция; Вирусна инфекция; Бактериална инфекция; Херпес симплекс инфекция; Инфекция на пикочните пътища	Сепсис; Пиелонефрит; Цитомегаловирусна инфекция; Херпес зостер причинен от варицела-зостер вирус	<i>Clostridium difficile</i> колит; Микобактериална инфекция (включително туберкулоза); Инфекция с вируса на Epstein-Barr		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Немеланомен рак на кожата*	Лимфом*; Злокачествен меланом*; Пост-трансплантационен лимфопролиферативен процес		Невроендокринен карцином на кожата*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения; Анемия; Левкопения	Хемолитично-уремичен синдром; Неутропения	Панцитопения; Тромботична тромбоцитопенична пурпура		
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувствителност (в т.ч. ангиоедем, анафилактична и анафилактоидна реакция)			

Системо- органичен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до <1/1\ 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалемия; Хипофосфате- мия; Хиперлипиде- мия (вкл. Хиперхолесте- ролемия); Хиперглике- мия; Хипер- триглицериде- мия; Захарен диабет				
Нарушения на нервната система	Главоболие				Синдром на постериорна обратима енцефалопатия
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Перикарден излив			
Съдови нарушения	Хипертония; Лимфоцеле	Венозна тромбоза (включително тромбоза на дълбоките вени)	Лимфедем		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Белодробна емболия; Пневмонит*; Плеврален излив; Епистаксис	Белодробен кръвоизлив	Алвеолар- на протеино- за	
Стомашно- чревни нарушения	Коремни болки; Диария; Запек; Гадене	Панкреатит; Стоматит; Асцит			

Системо- органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до <1/1\ 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Хепато- билиарни нарушения	Отклонения в чернодробните функционални показатели (вкл. повишена аланин аминотрансфе- раза и повишена аспартат аминотрансфе- раза)		Чернодробна недостатъчност *		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив; Акне		Ексфолиативен дерматит	Хиперсен- зитивен васкулит	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител- ната тъкан	Артралгия	Костна некроза			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия		Нефротичен синдром (вж. точка 4.4); Огнищна сегментна гломеруло- склероза*		
Нарушения на възпроизводител- ната система и гърдата	Менструални нарушения (вкл. аменорея и менорагия)	Овариални кисти			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток; Периферен оток; Пирексия; Болка; Нарушено заздравяване на раните*				

Системо- органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до <1/1\ 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Изследвания	Повишена кръвна лактат дехидрогеназа; Повишен креатинин в кръвта				

\*Вижте по-долу.

#### Описание на определени нежелани реакции

Имуносупресията увеличава податливостта на развитие на лимфом и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4).

Съобщават се случаи на свързана с ВК вирус нефропатия, както и на свързана с JC вирус прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), при пациенти, лекувани с имуносупресори, включително Rapamune.

Има данни за хепатотоксичност. Рискът може да нарасне с повишаване на най-ниското ниво на сиролимус. Съобщава се за редки случаи на фатална хепатална некроза при повишени най-ниски нива на сиролимус.

Има случаи на интерстициално белодробно заболяване (в т.ч. пневмонит и рядко облитериращ бронхиолит (BOOP), прерастващ в пневмония и белодробна фиброза), някои от които фатални, без определен инфекциозен причинител при пациенти на имуносупресиращи схеми на лечение, в т.ч. и Rapamune. В някои случаи интерстициалното белодробно заболяване изчезва при прекратяване или намаляване на дозата на Rapamune. Рискът може да нарасне с повишаване на най-ниското ниво на сиролимус.

Има данни за нарушено зарастване на раните след трансплантационна хирургична намеса, в т.ч. дехисценция на фасциите, постоперативна херния след инцизия и изпускане на анастомозите (напр. рана, съдове, дихателни пътища, уретери, жлъчни пътища).

При някои от пациентите, лекувани с Rapamune, се наблюдава влошаване на параметрите на спермата. Тези ефекти в повечето случаи са обратими при прекратяване на Rapamune (вж. точка 5.3).

При пациенти със забавено функциониране на присадката сиролимус може да забави възстановяването на бъбречната функция.

Едновременната употреба на сиролимус с инхибитор на калциневрин може да увеличи риска от HUS/TTP/TM, индуцирани от инхибитора на калциневрин.

Съобщава се за фокална сегментна гломерулосклероза.

Има съобщения и за натрупване на течност, включително периферен едем, лимфедем, плеврален излив и перикардни изливи (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни) при пациенти, получаващи Rapamune.

При едно проучване за оценка на безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към сиролимус (целеви нива 12 – 20 ng/mL) за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация, набирането на пациенти е спряно в подгрупата (n=90) с изходна гломерулна филтрация под 40 mL/min (вж. точка 5.1). В рамките на лечение със сиролимус се наблюдава по-висока степен на сериозни нежелани реакции, в т.ч. пневмония, остро органно отхвърляне, загуба на присадката и смърт (n=60, средно време след трансплантацията 36 месеца).

Има съобщения за овариални кисти и менструални нарушения (вкл. аменорея и менорагия). Пациентите със симптоматични овариални кисти трябва да бъдат насочени за допълнителна оценка. Честотата на овариални кисти може да бъде по-висока при жени в предменопауза, в сравнение с жени в постменопауза. В някои случаи овариалните кисти и тези менструални нарушения отшумяват след прекъсване на Rapamune.

#### Педиатрична популация

При деца и юноши под 18-годишна възраст не са провеждани контролирани клинични проучвания с дозировка, сравнима с понастоящем показаната за употребата на Rapamune при възрастни.

Безопасността е оценена при контролирано клинично проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст под 18 години, за които е преценено, че са с висок имунологичен риск, дефиниран като анамнеза за един или повече епизоди на остро отхвърляне на алоприсадката и/или наличие на хронична нефропатия на алоприсадката при бъбречна биопсия (вж. точка 5.1). Употребата на Rapamune в комбинация с инхибитори на калциневрина и кортикостероиди е свързана с повишен риск от влошаване на бъбречната функция, патологични отклонения на серумните липиди (включително, но не само, повишени серумни триглицериди и общ холестерол) и инфекции на пикочните пътища. Проучената терапевтична схема (продължителна употреба на Rapamune в комбинация с инхибитор на калциневрина) не е показана нито за възрастни пациенти, нито за деца (вж. точка 4.1).

При друго проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на 20 и по-малко години, с цел да се оцени безопасността на прогресивното спиране на кортикостероидите (започващо шест месеца след трансплантацията) от схема за имunosупресия, започната при трансплантацията, включваща имunosупресия с пълна доза Rapamune и инхибитор на калциневрина в комбинация с индукция с базиликсимаб, от набраните 274 пациенти при 19 (6,9%) се съобщава, че развиват посттрансплантационен лимфопролиферативен процес (ПТЛПП). От 89 пациенти, за които е известно, че са били Epstein-Barr вирус (EBV) серонегативни преди трансплантацията, при 13 (15,6%) се съобщава, че са развили ПТЛПП. Всички пациенти, които са развили ПТЛПП, са били на възраст под 18 години.

Няма достатъчно опит, за да се препоръча употребата на Rapamune при деца и юноши (вж. точка 4.2).

#### Нежелани реакции, наблюдавани при пациенти с S-LAM

Безопасността е оценена в контролирано проучване, включващо 89 пациенти с LAM, от които 81 пациенти имат S-LAM и 42 от тях са лекувани с Rapamune (вж. точка 5.1). Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при пациенти с S-LAM, са в съответствие с известния профил на безопасност на продукта за показанието профилактика на органно отхвърляне при бъбречна трансплантация, като в допълнение се наблюдава понижаване на теглото, съобщено в проучването с по-голяма честота при Rapamune в сравнение с наблюдаваното при плацебо (чести, 9,5% спрямо чести 2,6%).



### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

За момента е налице минимален опит с предозиране. Един пациент е преживял епизод на предсърдно мъждене след прием на 150 mg Rapamune. Общо взето нежеланите реакции при предозиране съвпадат с изброените в точка 4.8. Във всички случаи на предозиране трябва да се предприемат общи поддържащи мерки. Като се има предвид слабата разтворимост във вода и високата степен на свързване на Rapamune с еритроцитите и плазмените белтъци, се очаква, че Rapamune няма да се диализира в значима степен.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори. АТС код: L04AA10.

Сиролимус инхибира активирането на Т-клетките, индуцирано от повечето стимули, като блокира зависимата и независимата от калций интрацелуларна сигнална трансдукция. Проучванията показват, че неговите въздействия са медириани от механизъм, различен от този на циклоспорин, такролимус и други имуносупресори. Експерименталните данни предполагат, че сиролимус се свързва със специфичния цитозолен белтък FKPB-12 и че комплексът FKPB 12-сиролимус инхибира активирането на ензим, който е прицелен за Rapamycin при бозайници (mTOR), и представлява киназа от критично значение за прогресията на клетъчния цикъл. Инхибирането на mTOR води до блокиране на няколко специфични пътя на сигнална трансдукция. В крайна сметка се стига до инхибиране на активирането на лимфоцитите, което води до имуносупресия.

При животни сиролимус повлиява директно активирането на Т и В клетките, като потиска имунно-медириани реакции като отхвърляне на алоприсадката.

LAM включва инфилтриране на белодробната тъкан с клетки, подобни на гладкомускулни, които носят инактивиращи мутации на гена на туберозна склероза (tuberous sclerosis complex, TSC) (LAM клетки). Загубата на функция на TSC гена активира mTOR сигналния път, което води до клетъчна пролиферация и освобождаване на лимфангиогенни растежни фактори. Сиролимус инхибира активирането на mTOR път и оттам пролиферацията на LAM клетките.

### Клинични проучвания

#### *Профилактика на органно отхвърляне*

При фаза 3 проучване със спиране на лечението с циклоспорин и поддържащо лечение с Rapamune са изследвани пациенти с нисък до умерен имунологичен риск, като участниците са получили бъбречна алоприсадка от трупен или жив донор. Освен това са включени и реципиенти с ретрансплантация, чиито предишни графтове са били с преживяемост най-малко 6 месеца след трансплантацията. Лечението с циклоспорин не е прекратено при пациентите, претърпяващи епизоди на остро отхвърляне степен 3 по Banff, които са били зависими от диализа, които са имали серумен креатинин над 400  $\mu\text{mol/l}$ , или неадекватна бъбречна функция, за да понесат спирането на циклоспорин. При проучванията със спиране на лечението с циклоспорин и поддържащо лечение с Rapamune не са изследвани достатъчно на брой

пациенти с висок имунологичен риск от загуба на графта и за тях не се препоръчва тази схема на лечение.

Преживяемостта на присадката и пациента са подобни и за двете групи на 12, 24 и 36 месеца. На 48 месеца има статистически значима разлика в преживяемостта на присадката в полза на групата на Rapamune след спиране на лечението с циклоспорин в сравнение с групата на Rapamune и лечение с циклоспорин (като се включат и изключат загубите при проследяването). Наблюдавана е значително по-висока степен на доказано с първа биопсия отхвърляне в групата със спиране на лечението с циклоспорин в сравнение с групата с поддържане на лечението с циклоспорин в периода до 12 месеца след рандомизацията (съответно 9,8% към 4,2%). Оттам нататък разликата между двете групи не е значима.

Средната изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) на 12, 24, 36, 48 и 60 месеца е значително по-висока за пациенти, получаващи Rapamune след спиране на лечението с циклоспорин, отколкото за онези в групата на Rapamune и лечение с циклоспорин. Въз основа на анализа на данни от 36 месеца и след това, показващи растяща разлика в преживяемостта на присадката и бъбречната функция, а така също и значително по-ниско кръвно налягане в групата със спиране на лечението с циклоспорин, е решено да се оттеглят обектите от групата на Rapamune и лечение с циклоспорин. До 60-ия месец честотата на некожни злокачествени заболявания е значително по-висока в групата, продължаваща с циклоспорин, в сравнение с групата, на която е прекратено лечението с циклоспорин (съответно 8,4% към 3,8%). Медианното време до първото възникване на кожен карцином е значително забавено.

Безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация (6-120 месеца след трансплантацията) са преценени в едно рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване, стратифицирано по изчислено изходно GFR (20-40 mL/min към над 40 mL/min). Сред едновременно прилаганите имunosупресори са микофенолат мофетил, азатиоприн и кортикостероиди. Включването в подгрупата на пациенти с изчислено изходно GFR под 40 mL/min е прекратено поради дисбаланс в реакциите за безопасност (вж. точка 4.8).

В подгрупата пациенти с изчислено изходно GFR над 40 mL/min бъбречната функция като цяло не е подобрена. Степените на остро отхвърляне, загуба на присадката и смърт са подобни на 1 и 2 години. Възникващи в резултат от лечението нежелани реакции се появяват по-често през първите 6 месеца след преминаване към Rapamune. В подгрупата с изчислено изходно GFR над 40 mL/min на 24-ия месец средните и медианни стойности на белтък в урината спрямо креатинин са значително по-високи в групата, преминала на Rapamune, в сравнение с тези на групата, продължила на инхибитори на калциневрин (вж. точка 4.4). Съобщава се също за нова проява на нефроза (нефротичен синдром) (вж. точка 4.8).

На 2 години степента на немеланомни злокачествени кожни заболявания е значително по-ниска в групата, преминала на Rapamune, в сравнение с групата, продължила на инхибитори на калциневрин (1,8% и 6,9%). В една подгрупа от изследваните пациенти с изходно GFR над 40 mL/min и нормална уринарна екскреция на протеин, изчисленото GFR е по-високо на 1 и 2 години при пациенти, преминали на Rapamune, отколкото при съответстващата подгрупа пациенти, продължили на инхибитори на калциневрин. Степените на остро отхвърляне, загуба на присадката и смърт са подобни, но уринарната екскреция на протеин е увеличена в рамките на лечение с Rapamune от тази подгрупа.

В отворено, рандомизирано, сравнително многоцентрово проучване, при което пациенти с бъбречна трансплантация са преминали от такролимус към сиролимус 3 до 5 месеца след трансплантацията или са продължили на такролимус, няма значителна разлика в бъбречната функция след 2 години. Има повече нежелани реакции (99,2% спрямо 91,1%,  $p=0.002^*$ ) и повече случаи на оттегляне от лечението поради нежелани събития (26,7% спрямо 4,1%,  $p<0.001^*$ ) в групата, преминала на сиролимус, в сравнение с групата, продължила на такролимус. Честотата на потвърдено с биопсия остро отхвърляне е по-висока ( $p=0,020^*$ ) при пациенти в групата на сиролимус (11, 8,4%) в сравнение с групата на такролимус (2, 1,6%) в

продължение на 2 години; повечето отхвърляния са леки по тежест (8 от 9 [89%] Т-клетъчен ВСАР, 2 от 4 [50%] медиран от антитела ВСАР) в групата на сиролимус. Пациенти с медирано от антитела отхвърляне и медирано от Т-клетки отхвърляне при една и съща биопсия са отчетени веднъж за всяка категория. Повече пациенти, преминали на сиролимус, развиват новопоявил се захарен диабет, определен като 30-дневно или по-дълго постоянно или най-малко 25-дневно непрекъснато (без пропуск) приложение на каквото и да е лечение на диабет след рандомизация, с глюкоза на гладно  $\geq 126$  mg/dL или глюкоза след хранене  $\geq 200$  mg/dL след рандомизация (18,3% спрямо 5,6%,  $p=0.025^*$ ). В групата на сиролимус се наблюдава по-ниска честота на сквамозен клетъчен карцином на кожата (0% спрямо 4,9%).\*Забележка: р-стойностите не са контролирани за многократни изпитвания.

В две многоцентрови клинични проучвания пациенти с *de novo* бъбречна присадка, лекувани със сиролимус, микофенолат мофетил (MMF), кортикостероиди и IL-2 рецепторен антагонист имат значително по-висока степен на остро отхвърляне и по-висока смъртност в цифрово изражение в сравнение с пациенти, лекувани с инхибитор на калциневрин, микофенолат мофетил, кортикостероиди и IL-2 рецепторен антагонист (вж. точка 4.4). Бъбречната функция не е по-добра в рамената на лечение *de novo* със сиролимус без инхибитор на калциневрин. В едно от проучванията е използван съкратена схема на дозиране на даклизумаб.

При рандомизирана, сравнителна оценка на рамиприл спрямо плацебо за профилактика на протеинурия при пациенти след бъбречна трансплантация, преминали от калциневринови инхибитори на сиролимус, се наблюдава разлика в броя пациенти с ВСАР до седмица 52 [съответно 13 (9,5%) спрямо 5 (3,2%),  $p = 0,073$ ]. При пациентите, започнали лечение с рамиприл 10 mg, има по-висока честота на ВСАР (15%) в сравнение със започналите лечение с рамиприл 5 mg (5%). Повечето отхвърляния настъпват през първите шест месеца след смяната на лечението и са леки по тежест. Няма съобщения за загуба на присадка по време на проучването (вж. точка 4.4).

#### *Пациенти със спорадична лимфангиолейомиоматоза (S-LAM)*

Безопасността и ефикасността на Rapamune за лечение на S-LAM са оценени в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, контролирано проучване. Това проучване сравнява Rapamune (доза, коригирана до 5-15 ng/ml) с плацебо за 12-месечен период на лечение, последван от 12-месечен период на наблюдение при пациенти с TSC-LAM или S-LAM. Осемдесет и девет (89) пациенти са включени в 13 центъра на проучването в Съединените щати, Канада и Япония; от тях 81 пациенти са с S-LAM, 39 са рандомизирани на плацебо и 42 пациенти на Rapamune. Основният критерий за включване е форсираният експираторен обем за 1 секунда (FEV1) след бронходилататор  $\leq 70\%$  от прогнозирания при визитата за определяне на изходните стойности. При пациентите с S-LAM, включените пациенти са с умерено напреднало белодробно заболяване с изходен FEV1  $49,2 \pm 13,6\%$  (средно  $\pm$  SD) от прогнозната стойност. Първичната крайна точка е разликата между групите по отношение на степента на промяна (наклона) на FEV1. По време на периода на лечение при пациенти с S-LAM, средният  $\pm$  SE FEV1 наклон е  $-12 \pm 2$  ml на месец в групата на плацебо и  $0,3 \pm 2$  ml на месец в групата на Rapamune ( $p < 0,001$ ). Абсолютната междугрупова разлика в средната промяна на FEV1 по време на периода на лечение е 152 ml или приблизително 11% от средния FEV1 при включването.

В сравнение с групата на плацебо, в групата на сиролимус се наблюдава подобрене от изходните стойности до 12 месеца в измерванията на форсирания витален капацитет (съответно  $-12 \pm 3$  спрямо  $7 \pm 3$  ml на месец,  $p < 0,001$ ), серумния съдов ендотелен растежен фактор D (съответно VEGF-D;  $-8.6 \pm 15.2$  спрямо  $-85.3 \pm 14.2$  pg/ml на месец,  $p = < 0,001$ ) и индексът за качеството на живот (Визуална аналогова скала – Качество на живот, Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL]: съответно  $-0,3 \pm 0,2$  спрямо  $0,4 \pm 0,2$  на месец,  $p=0,022$ ) и функционалните характеристики ( $-0,009 \pm 0,005$  спрямо  $0,004 \pm 0,004$  на месец,  $p = 0,044$ ) при пациентите с S-LAM. През този интервал не се наблюдава значителна междугрупова разлика в промяната по отношение на функционалния остатъчен капацитет, разстоянието при 6-минутно ходене, дифузния капацитет на белите дробове за въглероден монооксид или индекса за общото благосъстояние при пациенти с S-LAM.

## Педиатрична популация

Rapamune е оценен при 36-месечно контролирано клинично проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст под 18 години с висок имунологичен риск, дефиниран като анамнеза за един или повече епизоди на остро отхвърляне на алоприсадката и/или наличие на хронична нефропатия на алоприсадката при бъбречна биопсия. Пациентите е трябвало да приемат Rapamune (таргетни концентрации на сиролимус от 5 до 15 ng/mL) в комбинация с калциневринов инхибитор и кортикостероиди или да получават имunosупресия с калциневринов инхибитор без Rapamune. Групата на Rapamune не показва превъзходство спрямо контролната група по отношение на първата проява на биопсично потвърдено остро отхвърляне, загуба на присадката или смъртни случаи. Във всяка група има по един смъртен случай. Употребата на Rapamune в комбинация с калциневринови инхибитори и кортикостероиди е свързана с повишен риск от влошаване на бъбречната функция, патологични отклонения на серумните липиди (включително, но не само, повишени серумни триглицериди и общ холестерол) и инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.8).

При едно педиатрично клинично трансплантационно проучване се наблюдава неприемливо висока честота на ПТЛПП, когато на деца и юноши е прилагана пълната доза Rapamune в допълнение към пълна доза калциневринови инхибитори с базиликсимаб и кортикостероиди (вж. точка 4.8).

При ретроспективен преглед на венооклузивна болест на черния дроб (ВОБ) при пациенти, претърпели миелоаблативна трансплантация на стволови клетки с използване на циклофосфамид и общо облъчване на тялото, се наблюдава увеличена честота на ВОБ на черния дроб при пациенти, лекувани с Rapamune, особено при едновременна употреба на метотрексат.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Перорален разтвор

След прием на Rapamune перорален разтвор сиролимус бързо се абсорбира, с време до пиковата концентрация от 1 час при здрави лица, получаващи еднократни дози, и 2 часа при пациенти със стабилни бъбречни алоприсадки, получаващи многократни дози. Системната наличност на сиролимус в комбинация с едновременно прилаган циклоспорин (Sandimmune) е приблизително 14%. При повтаряне на приложението средната кръвна концентрация на сиролимус се увеличава приблизително 3 пъти. Терминалният полуживот при стабилни пациенти с бъбречна трансплантация след многократни перорални дози е  $62 \pm 16$  часа. Ефективният полуживот обаче е по-кратък и това означава, че стабилни концентрации се постигат след 5 до 7 дни. Съотношението кръв/плазма (В/Р) е 36 и показва, че сиролимус се разпределя предимно във формените елементи на кръвта.

Сиролимус е субстрат както за цитохром Р450 3А4 (СYP3А4), така и за Р-гликопротеин. Сиролимус се метаболизира значително от О-деметиране и/или хидроксилиране. В цяла кръв се откриват седем основни метаболита, в т.ч. хидроксил, деметил и хидроксидеметил. Сиролимус е основният компонент в човешката цяла кръв и допринася за повече от 90% от имunosупресивното действие. След еднократна доза [<sup>14</sup>C] сиролимус при здрави доброволци голямата част (91.1%) от радиоактивността се установява във фекалиите и само малко количество (2.2%) се екскретира в урината.

Клиничните проучвания на Rapamune не включват достатъчен брой пациенти над 65 години, за да се определи дали те ще реагират различно от по-младите пациенти. Данните за най-ниските концентрации на сиролимус от 35 пациенти с бъбречна трансплантация над 65 години са подобни на тези при групата на възраст от 18 до 65 години (n = 822).

При деца на диализа (30% до 50% редуция на гломерулната филтрация) във възрастните групи от 5 до 11 години и от 12 до 18 години средният тегловно нормализиран CL/F е по-голям при по-малките (580 mL/h/kg) отколкото при по-големите деца (450 mL/h/kg) в сравнение с възрастните (287 mL/h/kg). Наблюдават се големи вариации в резултатите за отделните индивиди вътре във възрастните групи.

Концентрациите на сиролимус са измервани при проучвания с контрол на концентрацията при педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация, които също са получавали циклоспорин и кортикостероиди. Най-ниската таргетна концентрация е 10-20 ng/mL. При стационарно състояние 8 деца на възраст 6-11 години са получавали средни дози  $1,75 \pm 0,71$  mg/ден ( $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm 0,43$  mg/m<sup>2</sup>), докато 14 юноши на възраст 12-18 години са получавали средни дози  $2,79 \pm 1,25$  mg/ден ( $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>). По-малките деца са имали по-висока нормализирана спрямо теглото Cl/F (214 mL/h/kg) в сравнение с юношите (136 mL/h/kg). Тези данни показват, че по-малките деца може да се нуждаят от по-високи изчислени спрямо теглото дози от юношите и възрастните, за да постигнат сходни таргетни концентрации. Въпреки това обаче, за да бъде категорично потвърдено разработването на такива специални препоръки за дозиране при деца, са необходими повече данни.

При пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh стадий А или В) средните стойности на AUC и  $t_{1/2}$  за сиролимус се увеличават съответно с 61% и 43% и CL/F намалява с 33% в сравнение с нормални здрави лица. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh стадий С) средните стойности на AUC и  $t_{1/2}$  за сиролимус се увеличават съответно с 210% и 170%, а CL/F намалява с 67% в сравнение с нормални здрави лица. По-дългият полуживот, наблюдаван при пациенти с чернодробно увреждане, забавя достигането на стационарно състояние.

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Фармакокинетиката на сиролимус е подобна в различни групи с бъбречна функция, варираща от нормална до липсваща (пациенти на диализа).

#### Лимфангиолейомиоматоза (LAM)

В клинично проучване при пациенти с LAM, медианата на най-ниската концентрация на сиролимус в цяла кръв след 3 седмици прием на таблетки сиролимус при доза 2 mg/ден е 6,8 ng/ml (интерквартилен диапазон от 4,6 до 9,0 ng/ml; n = 37). При контрол на концентрацията (таргетни концентрации от 5 до 15 ng/ml), медианата на концентрацията на сиролимус в края на 12 месеца лечение е 6,8 ng/ml (интерквартилен диапазон от 5,9 до 8,9 ng/ml; n = 37).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба, са както следва: вакуолизация на панкреатични островни клетки, тубуларна дегенерация на тестисите, образуване на гастроинтестинални язви, костни фрактури и калуси, чернодробно кръвотворене и белодробна фосфолипидоза.

Сиролимус не се оказва мутагенен в *in vitro* тестовете за обратни мутации при бактерии, хромозомни аберации в клетки от яйчник на Китайски хамстер, прави мутации в клетки от миши лимфом, или при *in vivo* теста за микроядра при мишки.

Проучванията за карциногенност при мишки и плъхове показват увеличена честота на лимфоми (мъжки и женски мишки), хепатоцелуларен аденом и карцином (мъжки мишки) и гранулоцитна левкемия (женски мишки). Известно е, че като вторично явление от хроничната употреба на имunosупресиращи средства може да се развият злокачествени заболявания (лимфом) и в редки случаи се съобщават за някои пациенти. При мишките са били увеличени хроничните язвени кожни лезии. Промените вероятно са свързани с хроничната

имуносупресия. При плъховете тестикуларните инстерстициални клетъчни аденоми по всяка вероятност са показателни за видово специфична реакция спрямо нивата на лутеинизиращия хормон и обикновено се приема, че имат ограничена клинична значимост.

При проучвания за репродуктивна токсичност се наблюдава намалена фертилност у мъжки плъхове. Отчасти обратимо намаляване на броя сперматозоиди се съобщава при едно 13-седмично проучване с плъхове. Наблюдавани са намаляване на теглото на тестисите и/или хистологични лезии (напр. тубуларна атрофия и тубуларни гигантски клетки) при плъхове и при едно проучване с маймуни. При плъховете сиролимус причинява ембрио/фетотоксичност, проявяваща се с повишена смъртност и намалено фетално тегло (и свързаното с него забавяне на осификацията на скелета) (вж. точка 4.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Полисорбат 80 (E433)

Фозал 50 PG (фосфатидилхолин, пропиленгликол, моно- и диглицериди, етанол, соеви мастни киселини и аскорбилпалмитат).

### **6.2 Несъвместимости**

Раратипе не трябва да се разтваря в сок от грейпфрут или друга течност, различна от вода или портокалов сок (вж. точка 6.6).

Раратипе перорален разтвор съдържа полисорбат-80, за който е известно, че увеличава степента на екстракция на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от поливинилхлорид (PVC). Важно е да се спазват указанията Раратипе перорален разтвор да се изпива веднага и наведнъж, когато се използва пластмасов съд за неговото разтваряне или приемане (вж. точка 6.6).

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

30 дни за отворената бутилка.

24 часа в спринцовката за дозиране (на стайна температура, но не по-висока от 25°C).

След разтваряне (вж. точка 6.6) лекарството трябва да се употреби веднага.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

При необходимост пациентът може да съхранява бутилките при стайна температура до 25°C за кратък период от време (24 часа).

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Всяка опаковка съдържа: една бутилка (тъмно стъкло), съдържаща 60 mL Rapamune разтвор, един адаптор за спринцовка, 30 спринцовки за дозиране (тъмен полипропилен) и един калъф за носене на спринцовката.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### Указания за употреба и работа:

Спринцовката за дозиране трябва да се използва за изтегляне на предписаното количество Rapamune от бутилката. Прехвърлете точното количество Rapamune от спринцовката само в стъклена или пластмасова чаша с минимум 60 mL вода или портокалов сок в нея. Никакви други течности, в т.ч. сок от грейпфрут, не трябва да се използват за разреждане. Разбъркайте енергично и изпийте наведнъж. Напълнете чашата с допълнителен обем (минимум 120 mL) вода или портокалов сок, разбъркайте енергично и изпийте наведнъж.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/171/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13 март 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 13 март 2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapamune 0,5 mg обвити таблетки

Rapamune 1 mg обвити таблетки

Rapamune 2 mg обвити таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Rapamune 0,5 mg обвити таблетки

Всяка обвита таблетка съдържа 0,5 mg сиролимус (*sirolimus*).

Rapamune 1 mg обвити таблетки

Всяка обвита таблетка съдържа 1 mg сиролимус (*sirolimus*).

Rapamune 2 mg обвити таблетки

Всяка обвита таблетка съдържа 2 mg сиролимус (*sirolimus*).

Помощни вещества с известно действие

Rapamune 0,5 mg обвити таблетки

Всяка таблетка съдържа 86,4 mg лактоза монохидрат и 215,7 mg захароза.

Rapamune 1 mg обвити таблетки

Всяка таблетка съдържа 86,4 mg лактоза монохидрат и 215,8 mg захароза.

Rapamune 2 mg обвити таблетки

Всяка таблетка съдържа 86,4 mg лактоза монохидрат и 214,4 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка (таблетка).

Rapamune 0,5 mg обвити таблетки

Обвита таблетка с жълто-кафяв цвят, триъгълна форма и надпис "RAPAMUNE 0,5 mg" от едната страна.

Rapamune 1 mg обвити таблетки

Обвита таблетка с бял цвят, триъгълна форма и надпис "RAPAMUNE 1 mg" от едната страна.

Rapamune 2 mg обвити таблетки

Обвита таблетка с жълто-бежов цвят, триъгълна форма и надпис "RAPAMUNE 2 mg" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Rapamune е показан при възрастни пациенти за профилактика на органното отхвърляне след бъбречна трансплантация с нисък до умерен имунологичен риск. Препоръчва се първоначално Rapamune да се използва в комбинация с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди в продължение на 2 до 3 месеца. Rapamune може да се продължи като поддържаща терапия с



кортикостероиди, само ако микроемулсионният циклоспорин може постепенно да се спре (вж. точки 4.2 и 5.1).

Rapamune е показан за лечение на пациенти със спорадична лимфангиолейомиоматоза с умерено изразено белодробно заболяване или влошаваща се белодробна функция (вж. точки 4.2 и 5.1).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се назначи и да остане под контрола на специалист-трансплантолог с подходяща квалификация.

### Дозировка

#### *Профилактика на органно отхвърляне*

##### *Първоначална терапия (2 до 3 месеца след трансплантацията)*

Обичайната схема на дозиране за Rapamune е 6 mg еднократна перорална натоварваща доза, приложена колкото се може по-скоро след трансплантацията, последвана от 2 mg веднъж дневно, до получаване на резултати от терапевтичния мониторинг на лекарствения продукт (вж. *Терапевтичен мониторинг на лекарствения продукт и коригиране на дозата*). Дозата на Rapamune след това трябва да се индивидуализира, за да се постигнат най-ниски нива в цяла кръв от 4 до 12 ng/mL (хроматографски анализ). Терапията с Rapamune трябва да се оптимизира с намаляващи дози стероиди и микроемулсионен циклоспорин. За първите 2-3 месеца след трансплантацията препоръчителният диапазон на най-ниски концентрации за циклоспорин е 150 – 400 ng/mL (анализ с моноклонални антитела или равностойна техника) (вж. точка 4.5).

За да се сведе до минимум вариабилността, Rapamune трябва да се приема по едно и също време спрямо циклоспорин, 4 часа след дозата циклоспорин и винаги по един и същ начин - със или без храна (вж. точка 5.2).

#### *Поддържаща терапия*

Циклоспорин трябва да се спре постепенно в продължение на 4 до 8 седмици и дозата на Rapamune трябва да се коригира, за да се постигнат най-ниски нива в цяла кръв от 12 до 20 ng/mL (хроматографски анализ; вж. *Терапевтичен мониторинг на лекарствения продукт и коригиране на дозата*). Rapamune трябва да се дава с кортикостероиди. Ако за определени пациенти спирането на лечението с циклоспорин е или неуспешно, или не може да се опита, комбинацията от циклоспорин и Rapamune не трябва да се поддържа повече от 3 месеца след трансплантацията. При такива пациенти, когато е клинично уместно, Rapamune трябва да се преустанови и да се назначи алтернативна имunosупресивна схема на лечение.

#### *Терапевтичен мониторинг на лекарствения продукт и коригиране на дозата*

Нивата на сиролимус в цяла кръв трябва да се следят внимателно при следните популации:

- (1) при пациенти с чернодробно увреждане
- (2) когато индуктори или инхибитори на CYP3A4 се прилагат едновременно и след прекратяването им (вж. точка 4.5) и/или
- (3) ако дозирането на циклоспорин се намали значително, или се преустанови, тъй като вероятността тези популации да имат специални изисквания за дозиране е най-голяма.

Терапевтичният мониторинг на лекарствения продукт не трябва да бъде единственото основание за коригиране на терапията със сиролимус. Трябва да се обръща нужното внимание и на клиничните признаци/симптоми, тъканните биопсии и лабораторните параметри.

Повечето пациенти, получили 2 mg Rapamune 4 часа след циклоспорин, са имали най-ниски концентрации на сиролимус в цяла кръв в рамките на целевия диапазон от 4 до 12 ng/mL (изразено като стойности от хроматографски анализ). Оптималната терапия изисква мониториране на терапевтичната концентрация на лекарствения продукт при всички пациенти.

В оптималния случай коригирането на дозата на Rapamune трябва да се базира на повече от едно най-ниско ниво, получено повече от 5 дни след предхождаща промяна на дозата.

Пациентите могат да преминат от Rapamune перорален разтвор на таблетна форма въз основа на преизчисление mg за mg. Препоръчва се 1 или 2 седмици след смяна на лекарствената форма или на количеството на активното вещество в таблетките да се измери най-ниската концентрация, за да се потвърди, че тази концентрация е в рамките на препоръчвания целеви диапазон.

След прекратяването на терапията с циклоспорин се препоръчва целеви диапазон на най-ниските концентрации от 12 до 20 ng/mL (хроматографски анализ). Циклоспорин инхибира метаболизма на сиролимус и следователно нивата на сиролимус ще намалют, когато циклоспорин се прекрати, освен ако не се увеличи дозата сиролимус. Дозата сиролимус ще трябва да бъде средно 4 пъти по-висока, за да се компенсира както липсата на фармакокинетично взаимодействие (2-кратно увеличение), така и повишената нужда от имunosупресори в отсъствие на циклоспорин (2-кратно увеличение). Степента, в която се увеличава дозата сиролимус, трябва да съответства на степента на елиминиране на циклоспорин.

Ако по време на поддържащата терапия се налага(т) допълнително(и) коригиране(ия) на дозата (след спирането на циклоспорин), при повечето пациенти тези корекции могат да се базират на просто съотношение: нова доза Rapamune = доза в момента x (целева концентрация / концентрация в момента). В допълнение към нова поддържаща доза трябва да се има предвид и натоварваща доза, когато се налага значително да се повишат най-ниските концентрации на сиролимус: натоварваща доза Rapamune = 3 x (нова поддържаща доза – поддържаща доза в момента). Максималната доза Rapamune, приложена в един ден, не трябва да надвишава 40 mg. Ако изчислената дневна доза надвишава 40 mg поради добавянето на натоварваща доза, натоварващата доза трябва да се приложи в продължение на 2 дни. Най-ниските концентрации на сиролимус трябва да се следят най-малко 3-4 дни след натоварваща(и) доза(и).

Препоръчваните 24-часови диапазони на най-ниската концентрация на сиролимус се основават на хроматографски методи. Използвани са няколко метода за количествено определяне на концентрациите на сиролимус в цяла кръв. Понастоящем в клиничната практика концентрациите на сиролимус в цяла кръв се измерват както с хроматографски, така и с имунологични методи. Стойностите за концентрацията, получени чрез тези различни методи, не са взаимозаменяеми. Всички концентрации на сиролимус, цитирани в тази Кратка характеристика на продукта, са измерени с хроматографски методи или са преобразувани в еквиваленти на хроматографския метод. Целевият диапазон трябва да се коригира в зависимост от метода за количествено определяне, използван за определяне на най-ниските концентрации на сиролимус. Тъй като резултатите зависят от метода за количествено определяне и лабораторията и могат да се променят с времето, корекции на целевия терапевтичен диапазон трябва да се правят при детайлно познаване на използвания в дадената лаборатория метод. Следователно лекарите трябва да бъдат постоянно информирани от отговорни представители за тяхната местна лаборатория относно използвания на място метод за определяне на концентрацията на сиролимус.

#### Пациенти със спорадична лимфангиолейомиоматоза (S-LAM)

Началната доза Rapamune при пациенти с S-LAM е 2 mg/ден. Най-ниските концентрации на сиролимус в цялата кръв трябва да бъдат измерени след 10 до 20 дни, с коригиране на дозата за поддържане на концентрации между 5 и 15 ng/ml.

При по-голямата част от пациентите корекциите в дозата могат да се основават на просто съотношение: нова доза Rapamune = настояща доза x (таргетна концентрация/настояща концентрация). Честите корекции на дозата Rapamune въз основа на концентрациите на сиролимус в нестационарно състояние могат да доведат до предозиране или субдозиране

поради дългия полуживот на сиролимус. След като поддържащата доза Rapamune бъде коригирана, пациентите трябва да продължат с новата поддържаща доза за период от поне 7 до 14 дни преди последващо коригиране на дозата с мониториране на концентрацията. След като бъде установена доза, трябва да се извършва терапевтичен лекарствен мониторинг поне на всеки 3 месеца.

Понастоящем няма данни от контролирани проучвания при лечение на S-LAM за период по-дълъг от една година, поради което ползата от лечението трябва да бъде оценена отново, когато то се използва в дългосрочен план.

### Специални популации

#### *Чернокожа популация*

Налице е ограничена информация в подкрепа на факта, че чернокожите реципиенти на бъбречни транспланти (главно афро-американци) се нуждаят от по-високи дози и по-високи най-ниски нива на сиролимус, за да се постигне същата ефикасност както при нечернокожи пациенти. Данните за ефикасността и безопасността са твърде ограничени, за да позволяват конкретни препоръки за употреба на сиролимус при чернокожи реципиенти.

#### *Старческа възраст*

Клиничните проучвания с Rapamune перорален разтвор не са обхванали достатъчен брой пациенти над 65 години, за да се определи дали те ще отговорят по-различно от по-младите пациенти (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Клирънсът на сиролимус може да е намален при пациенти с увредена чернодробна функция (вж.точка 5.2). При пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва поддържащата доза Rapamune да бъде намалена приблизително наполовина.

Препоръчва се внимателно да се мониторира най-ниските нива на сиролимус в цяла кръв при пациенти с чернодробно увреждане (вж. *Терапевтичен мониторинг на лекарствения продукт и коригиране на дозата*). Не се налага да се променя натоварващата доза Rapamune.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да се извършва мониториране на всеки 5 до 7 дни, докато 3 последователни най-ниски нива покажат стабилни концентрации на сиролимус след коригиране на дозата или след натоварваща доза поради забавеното достигане на стационарно състояние, дължащо се на удължения полуживот.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Rapamune при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

Rapamune е предназначен само за перорално приложение.

Не е определена бионаличността след разтрошаване, сдвкване или разделяне на таблетките и следователно това не се препоръчва.

За да се сведе до минимум вариабилността, Rapamune трябва да се приема винаги по един и същ начин – или със, или без храна.

Трябва да се избягва сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Няколко таблетки от 0,5 mg не трябва да се използват като заместител на таблетката от 1 mg или на таблетки с различно количество на активното вещество (вж. точка 5.2).

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Rapamune не е достатъчно проучен при пациенти с бъбречна трансплантация с висок имунологичен риск, следователно не се препоръчва употребата му при тази група пациенти (вж. точка 5.1).

При пациенти с бъбречна трансплантация със забавено функциониране на присадката сиролимус може да забави възстановяването на бъбречната функция.

##### Реакции на свръхчувствителност

С приема на сиролимус се свързват реакции на свръхчувствителност, в т.ч. анафилактични/анафилактоидни реакции, ангиоедем, ексфолиативен дерматит и васкулит вследствие на свръхчувствителност (вж. точка 4.8).

##### Съпътстваща терапия

*Имуносупресори (само при пациенти с бъбречна трансплантация)*

В клинични проучвания сиролимус се прилага едновременно със следните лекарствени продукти: такролимус, циклоспорин, азатиоприн, микофенолат мофетил, кортикостероиди и цитотоксични антители. Комбинираното приложение на сиролимус с други имуносупресори не е изследвано подробно.

При едновременно прилагане на Rapamune и циклоспорин трябва да се следи бъбречната функция. При пациенти с повишени серумни нива на креатинин трябва да се помисли за съответно коригиране на схемата за имуносупресия. Трябва да се внимава при едновременно прилагане на други лекарствени продукти, за които се знае, че имат вредно въздействие върху бъбречната функция.

Пациенти, лекувани с циклоспорин и Rapamune повече от 3 месеца, са имали по-висок серумен креатинин и по-ниска изчислена скорост на гломерулна филтрация в сравнение с пациенти, лекувани с циклоспорин и плацебо или с азатиоприн като контрола. Пациентите, при които прилагането на циклоспорин е преустановено успешно, са имали по-ниски нива на серумния креатинин и по-висока изчислена скорост на гломерулна филтрация, а така също и по-ниска честота на злокачествени заболявания, в сравнение с пациентите, останали на циклоспорин. Продължителното едновременно прилагане на циклоспорин и Rapamune като поддържаща терапия не може да се препоръча.

На базата на информация от последващи клинични проучвания използването на Rapamune, микофенолат мофетил и кортикостероиди в комбинация с индуциране на IL-2 рецептор на антитяло (IL2R Ab) не се препоръчва при *de novo* бъбречна трансплантация (вж. точка 5.1).

Препоръчва се периодично количествено проследяване на екскрецията на протеини в урината. В едно проучване за оценка на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация често се наблюдава увеличена екскреция на протеини в урината от 6 до 24 месеца след преминаването към

Rapamune (вж. точка 5.1). При 2% от пациентите в проучването се съобщава също за нова проява на остра нефроза (нефротичен синдром) (вж. точка 4.8). В отворено рандомизирано проучване, преминаването от инхибитора на калциневрин такролимус към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация се свързва с неблагоприятен профил на безопасност без полза по отношение на ефикасността и по тази причина не може да се препоръча (вж. точка 5.1).

Съпътстващата употреба на Rapamune с инхибитор на калциневрин може да повиши риска от хемолитично-уремичен синдром/тромботична тромбоцитопенична пурпура/тромботична микроангиопатия (HUS/TTP/TMA), индуцирани от инхибитора на калциневрин.

#### *Инхибитори на HMG-CoA редуктазата*

При клинични проучвания едновременното прилагане на Rapamune и инхибитори на HMG-CoA редуктазата и/или фибрати се е понасяло добре. По време на терапия с Rapamune със или без CsA пациентите трябва да се наблюдават за повишени липиди, а пациентите, приемащи инхибитор на HMG-CoA редуктазата и/или фибрат, трябва да се наблюдават за евентуално развитие на рабдомиолиза и други нежелани реакции, описани в съответната Кратка характеристика на продукта за тези лекарства.

#### *Цитохром P450 изоензими*

Едновременното прилагане на сиролимус с мощни инхибитори на CYP3A4 (като кетоназол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или с индуктори на CYP3A4 (като рифампин, рифабутин) не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### *Ангиоедем*

Едновременното прилагане на Rapamune и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) е причинило реакции от типа ангионевротичен оток. Повишените нива на сиролимус, например поради взаимодействие с мощни инхибитори на CYP3A4 (със/без едновременно прилагани АСЕ инхибитори), също могат да потенцират ангиоедем (вж. точка 4.5). В някои случаи ангиоедемът изчезва при прекратяване или намаляване на дозата на Rapamune.

При едновременната употреба на сиролимус с АСЕ инхибитори е наблюдавана повишена честота на биопсично доказано остро отхвърляне (biopsy confirmed acute rejection, BCAR) при пациенти с бъбречна трансплантация (вж. точка 5.1). Пациентите, приемащи сиролимус, трябва да се следят внимателно, ако приемат едновременно АСЕ инхибитори.

#### *Ваксиниране*

Имуносупресорите могат да повлияят отговора към ваксините. По време на лечение с имуносупресори, в т. ч. и Rapamune, ваксинирането може да има по-слаб ефект. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва при лечение с Rapamune.

#### Злокачествени заболявания

Имуносупресията може да доведе до повишена податливост на инфекции и до възможно развитие на лимфом и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Както обикновено при пациенти с повишен риск от рак на кожата, излагането на слънчева светлина и ултравиолетови (УВ) лъчи трябва да се ограничи, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен крем с висок защитен фактор.

#### Инфекции

Прекомерното потискане на имунната система може също да повиши податливостта на инфекции, включително опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), инфекции с фатален изход и сепсис.

Сред тези заболявания при пациенти с бъбречна трансплантация са нефропатия, свързана с ВК вирус, и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус. Тези

инфекции често са свързани с високо общо ниво на имуносупресия и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид при диференциалната диагноза при имуносупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

При пациенти с бъбречна трансплантация, неполучавали антимикробна профилактика, се съобщават случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Следователно през първите 12 месеца след трансплантацията трябва да се прилага антимикробна профилактика срещу пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*.

В продължение на 3 месеца след бъбречната трансплантация се препоръчва профилактика срещу цитомегаловирус (CMV), особено при пациенти с повишен риск от CMV заболяване.

#### Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва внимателно да се следят най-ниските нива на сиролимус в цяла кръв. При пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на поддържащата доза наполовина на базата на намаления клирънс (вж. точки 4.2 и 5.2). Тъй като при тези пациенти полуживотът е удължен, след натоварваща доза или промяна на дозата трябва да се извърши терапевтичен мониторинг на лекарствения продукт за по-продължителен период от време, докато се достигнат стабилни концентрации (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Популации с белодробни и чернодробни трансплантации

Безопасността и ефикасността на Rapamune като имуносупресираща терапия не са установени при пациенти с чернодробни и белодробни трансплантации, и следователно не се препоръчва употребата му.

В две клинични проучвания на пациенти с *de novo* чернодробни трансплантации употребата на сиролимус заедно с циклоспорин или такролимус се свързва с увеличение на случаите на тромбоза на чернодробната артерия, водеща главно до загуба на присадката или смърт.

Едно клинично проучване, при което пациенти след чернодробна трансплантация са рандомизирани да преминават от схема с инхибитор на калциневрин (CNI) към схема със сиролимус, в съпоставка с това да продължат схемата с CNI, 6-144 месеца след чернодробната трансплантация, не показва предимство по отношение на коригираната спрямо изходната GFR на 12-ия месец (съответно -4,45 mL/min и -3,07 mL/min). Също така проучването не показва по-лоши резултати по отношение на честотата на комбинирана загуба на присадката, липсващи данни за преживяемост или смъртност за групата с преминаване на сиролимус в сравнение с групата с продължаване на приема на CNI. Честота на смъртните случаи в групата с преминаване на сиролимус е по-висока от тази с продължаване на CNI, въпреки че честотите не се различават статистически значимо. Честотата на преждевременно оттегляне от клиничното изпитване, на нежеланите реакции като цяло (и специално на инфекциите) и на доказано чрез биопсия остро отхвърляне на чернодробната присадка на 12-ия месец е значимо по-висока в групата с преминаване на сиролимус в сравнение с групата с продължаване на CNI.

Съобщават се случаи на дехисценция на бронхиални анастомози, повечето фатални, при пациенти с *de novo* белодробни трансплантации, когато сиролимус се използва като част от схемата за имуносупресия.

#### Системни ефекти

Има съобщения за нарушено или забавено заздравяване на раните, включително лимфоцеле при пациенти с бъбречна трансплантация или дехисценция на раната, при пациенти, получаващи Rapamune. Според данни от медицинската литература при пациенти с индекс на

телесна маса (ИТМ) по-висок от 30 kg/m<sup>2</sup> може да има повишен риск от нарушено зарастване на раните.

Има съобщения и за събиране на течност, включително периферен едем, лимфедем, плеврален излив и перикардни изливи (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни) при пациенти, получаващи Ramipril.

Употребата на Ramipril се свързва с повишени серумен холестерол и триглицериди, което може да изисква лечение. Пациентите, на които е предписан Ramipril, трябва да се мониторира за хиперлипидемия с лабораторни тестове и при откриване на хиперлипидемия да се предприемат последващи интервенции като диета, физически упражнения и антилипемични средства. При пациенти с установена хиперлипидемия трябва да се прецени съотношението риск/полза, преди да се назначи имunosупресираща схема на лечение, включваща Ramipril. По подобен начин съотношението риск/полза от продължаващата терапия с Ramipril трябва да се прецени отново при пациенти с тежка рефрактерна хиперлипидемия.

### Захароза и лактоза

#### *Захароза*

Пациенти с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукроза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

#### *Лактоза*

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Сиролимус се метаболизира главно от изоензима CYP3A4 в чревната стена и черния дроб. Сиролимус е също субстрат за ефлуксната помпа за множествена лекарствена резистентност, P-гликопротеин (P-gp), намираща се в тънките черва. Следователно, абсорбцията и последващото елиминиране на сиролимус може да се повлияят от вещества, които засягат тези протеини. Инхибиторите на CYP3A4 (като кетоназол, вориконазол, итраконазол, телитромицин, или кларитромицин) намаляват метаболизма на сиролимус и увеличават нивата на сиролимус. Индукторите на CYP3A4 (като рифампин или рифабутин) увеличават метаболизма на сиролимус и намаляват нивата му. Едновременното приемане на сиролимус с мощни инхибитори на CYP3A4 или индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.4).

### Рифампицин (CYP3A4 индуктор)

Прилагането на многократни дози рифампицин понижава концентрациите на сиролимус в цяла кръв след еднократна доза от 10 mg Ramipril перорален разтвор. Рифампицин увеличава клирънса на сиролимус с приблизително 5,5 пъти и намалява AUC и C<sub>max</sub> съответно с приблизително 82% и 71%. Едновременното прилагане на сиролимус и рифампицин не се препоръчва (вж. точка 4.4).

### Кетоназол (CYP3A4 инхибитор)

Прилагането на многократни дози кетоназол значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и експозицията на сиролимус от Ramipril перорален разтвор, изразени чрез увеличаването на C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, и AUC на сиролимус съответно 4,4 пъти, 1,4 пъти, и 10,9- пъти. Едновременното приемане на сиролимус и кетоназол не се препоръчва (вж. точка 4.4).

### Вориконазол (CYP3A4 инхибитор)

Съобщава се, че едновременното приемане на сиролимус (2 mg еднократна доза) с перорално прилагане на многократни дози вориконазол (400 mg на всеки 12 часа в продължение на 1 ден,

след което по 100 mg на всеки 12 часа в продължение на 8 дни) при здрави лица увеличава  $C_{max}$  и AUC на сиролимус със средно съответно 7 пъти и 11 пъти. Едновременното прилагане на сиролимус и вориконазол не се препоръчва (вж. точка 4.4).

#### Дилтиазем (CYP3A4 инхибитор)

Едновременното перорално прилагане на 10 mg Raramune перорален разтвор и 120 mg дилтиазем значително повлиява бионаличността на сиролимус.  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , и AUC на сиролимус се повишават съответно 1,4 пъти, 1,3 пъти, и 1,6 пъти. Сиролимус не повлиява фармакокинетиката нито на дилтиазем, нито на неговите метаболити дезацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем. Ако се прилага дилтиазем, трябва да се следят кръвните нива на сиролимус и може да се наложи коригиране на дозата.

#### Верапамил (CYP3A4 инхибитор)

Прилагането на многократни дози верапамил и перорален разтвор на сиролимус значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и на двата лекарствени продукта.  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , и AUC на сиролимус в цяла кръв се увеличават съответно 2,3 пъти, 1,1 пъти, и 2,2 пъти.  $C_{max}$  и AUC в плазмата за S-(-) верапамил се увеличават с по 1,5 пъти, а  $t_{max}$  намалява с 24%. Нивата на сиролимус трябва да се следят и да се има предвид съответно да се намалят дозите и на двата лекарствени продукта.

#### Еритромицин (CYP3A4 инхибитор)

Прилагането на многократни дози еритромицин и перорален разтвор на сиролимус значително повишава скоростта и степента на абсорбция и на двата лекарствени продукта.  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , и AUC на сиролимус в цяла кръв се увеличават съответно с 4,4 пъти, 1,4 пъти, и 4,2 пъти.  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , и AUC на еритромицин от плазмата се увеличават съответно 1,6 пъти, 1,3 пъти, и 1,7 пъти. Нивата на сиролимус трябва да се следят и да се има предвид съответно да се намалят дозите и на двата лекарствени продукта.

#### Циклоспорин (субстрат на CYP3A4)

Скоростта и степента на абсорбция на сиролимус значително се увеличава от циклоспорин А (CsA). Сиролимус, приеман едновременно (5 mg), и на 2 часа (5 mg) и 4 часа (10 mg) след CsA (300 mg), води до повишена AUC за сиролимус съответно с приблизително 183%, 141% и 80%. Ефектът на CsA също се изразява и в повишаване на  $C_{max}$  и  $t_{max}$  на сиролимус. Когато сиролимус се дава 2 часа преди прилагането на CsA, неговите  $C_{max}$  и AUC не се повлияват. Еднократните дози сиролимус не повлияват фармакокинетиката на циклоспорин (микроемулсия) у здрави доброволци, когато се прилагат едновременно или през интервал от 4 часа. Препоръчва се Raramune да се дава 4 часа след циклоспорин (микроемулсия).

#### Перорални контрацептиви

Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между Raramune перорален разтвор и 0,3 mg норгестрел/0,03 mg етинилестрадиол. Въпреки че резултатите от проучване на взаимодействието на еднократни дози с перорален контрацептив предполагат липсата на фармакокинетично взаимодействие, резултатите не могат да изключат възможността от промени във фармакокинетиката, които биха могли да повлияят върху ефикасността на пероралния контрацептив по време на дългосрочно лечение с Raramune.

#### Други възможни взаимодействия

Инхибитори на CYP3A4 могат да забавят метаболизма на сиролимус и да повишат нивата на сиролимус в кръвта. Такива инхибитори включват някои противогъбични (напр. клотримазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол), някои антибиотици (напр. тролеандомицин,



телитромицин, кларитромицин), някои протеазни инхибитори (напр. ритонавир, индинавир, боцепревир, телапревир), никардипин, бромокриптин, циметидин и даназол.

Индукторите на CYP3A4 могат да ускорят метаболизма на сиролимус и да понижат нивата на сиролимус в кръвта (напр. жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), антиконвулсанти: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин).

Въпреки че сиролимус инхибира човешкия чернодробен микрозомален цитохром P<sub>450</sub> CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, и CYP3A4/5 *in vitro*, не се очаква активното вещество да инхибира действието на тези изоензими *in vivo*, тъй като концентрациите на сиролимус, необходими да се осъществи инхибиране, са много по-високи от наблюдаваните при пациенти, получаващи терапевтични дози Rapamune. Инхибитори на P-гр може да намалят ефлукса на сиролимус от чревните клетки и да повишат нивата на сиролимус.

Сокът от грейпфрут оказва влияние върху CYP3A4-медиирания метаболизъм и следователно трябва да се избягва.

Може да се наблюдават фармакокинетични взаимодействия с гастроинтестинални прокинетици препарати като цизаприд и метоклопрамид.

Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между сиролимус и някои от следните вещества: ацикловир, аторвастатин, дигоксин, глибенкламид, метилпреднизолон, нифедипин, преднизолон и триметоприм/сулфаметоксазол.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

По време на лечението с Rapamune и в продължение на 12 седмици след спирането на Rapamune трябва да се използва ефективна контрацепция (вж. точка 4.5).

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на сиролимус при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Rapamune не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост. По време на терапията с Rapamune и 12 седмици след прекратяването му трябва да се използва ефективна контрацепция.

#### Кърмене

След прилагане на белязан с радиоизотоп сиролимус, в кърмата на лактиращи плъхове се екскретира радиоактивност. Не е известно дали сиролимус се екскретира в кърмата. Поради вероятността от нежелани реакции при кърмачета, причинени от сиролимус, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Rapamune.

#### Фертилитет

При някои от пациентите, лекувани с Rapamune, се наблюдава влошаване на параметрите на спермата. Тези ефекти в повечето случаи са обратими при прекратяване на Rapamune (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно Rapamune да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции, наблюдавани при профилактика на органно отхвърляне при бъбречна трансплантация

Най-често съобщаваните нежелани реакции (възникващи при >10% от пациентите) са тромбоцитопения, анемия, пирексия, хипертония, хипокалемия, хипофосфатемия, инфекции на пикочните пътища, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хипертриглицеридемия, коремни болки, лимфоцеле, периферен оток, артралгия, акне, диария, болка, запек, гадене, главоболие, повишен креатинин в кръвта и повишена кръвна лактатдеhidрогеназа (LDH).

Честотата на нежеланите реакции може да се увеличи с повишаване на най-ниското ниво на сиролимус.

Следният списък на нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания и на постмаркетинговия опит.

За всеки системно-органен клас нежеланите реакции са изброени в подразделения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Повечето пациенти са били на имunosупресиращи схеми на лечение, които са включвали Rapamune в комбинация с други имunosупресиращи средства.

Системо- органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до <1/1\ 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Пневмония; Гъбична инфекция; Вирусна инфекция; Бактериална инфекция; Херпес симплекс инфекция; Инфекция на пикочните пътища	Сепсис; Пиелонефрит; Цитомегало- вирусна инфекция; Херпес зостер причинен от варицела- зостер вирус	<i>Clostridium difficile</i> колит; Микобактериал на инфекция (включително туберкулоза); Инфекция с вируса на Epstein-Barr		
Неоплазми – добро- качествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Немеланомен рак на кожата*	Лимфом*; Злокачествен меланом*; Пост- транспланта- ционно лимфо- пролифератив- но заболяване		Невроендо- кринен карцином на кожата*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбо- цитопения; Анемия; Левкопения	Хемолитично -уремичен синдром; Неутропения	Панцитопения; Тромботична тромбо- цитопенична пурпура		
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувстви- телност (в т.ч. ангиоедем, анафилактич- на и анафилакто- идна реакция)			

Системо- органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до <1/1\ 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалемия; Хипофосфате- мия; Хиперлипиде- мия (вкл. Хиперхолестеро- лемия); Хипергликемия; Хипер- триглицериде- мия; Захарен диабет				
Нарушения на нервната система	Главоболие				Синдром на постериорна обратима енцефало- патия
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Перикарден излив			
Съдови нарушения	Хипертония; Лимфоцеле	Венозна тромбоза (включително тромбоза на дълбоките вени)	Лимфедем		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Белодробна емболия; Пневмонит*; Плеврален излив; Епистаксис	Белодробен кръвоизлив	Алвеолар- на протеино- за	
Стомашно- чревни нарушения	Коремни болки; Диария; Запек; Гадене	Панкреатит; Стоматит; Асцит			

Системо- органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до <1/1\ 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Хепато- билиарни нарушения	Отклонения в чернодробните функционални показатели (вкл. повишена аланин аминотрансфе- раза и повишена аспартат аминотрансфе- раза)		Чернодробна недостатъчност *		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив; Акне		Ексфолиативен дерматит	Хиперсен- зитивен васкулит	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител- ната тъкан	Артралгия	Костна некроза			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия		Нефротичен синдром (вж. точка 4.4); Огнищна сегментна гломеруло- склероза*		
Нарушения на възпроизводител- ната система и гърдата	Менструални нарушения (вкл. аменорея и менорагия)	Овариални кисти			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток; Периферен оток; Пирексия; Болка; Нарушено заздравяване на раните*				

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Изследвания	Повишена кръвна лактатдехидрогеназа; Повишен креатинин в кръвта				

\*Вижте по-долу.

#### Описание на определени нежелани реакции

Имуносупресията увеличава податливостта на развитие на лимфом и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4).

Съобщават се случаи на свързана с ВК вирус нефропатия, както и на свързана с JC вирус прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), при пациенти, лекувани с имуносупресори, включително Rapamune.

Има данни за хепатотоксичност. Рискът може да нарасне с повишаване на най-ниското ниво на сиролимус. Съобщава се за редки случаи на фатална хепатална некроза при повишени най-ниски нива на сиролимус.

Има случаи на интерстициално белодробно заболяване (в т.ч. пневмонит и рядко облитериращ бронхиолит (BOOP), прерастващ в пневмония и белодробна фиброза), някои от които фатални, без определен инфекциозен причинител при пациенти на имуносупресиращи схеми на лечение, в т.ч. и Rapamune. В някои случаи интерстициалното белодробно заболяване изчезва при прекратяване или намаляване на дозата на Rapamune. Рискът може да нарасне с повишаване на най-ниското ниво на сиролимус.

Има данни за нарушено зарастване на раните след трансплантационна хирургична намеса, в т.ч. дехисценция на фасциите, постоперативна херния след инцизия и изпускане на анастомозите (напр. рана, съдове, дихателни пътища, уретери, жлъчни пътища).

При някои от пациентите, лекувани с Rapamune, се наблюдава влошаване на параметрите на спермата. Тези ефекти в повечето случаи са обратими при прекратяване на Rapamune (вж. точка 5.3).

При пациенти със забавено функциониране на присадката сиролимус може да забави възстановяването на бъбречната функция.

Едновременната употреба на сиролимус с инхибитор на калциневрин може да увеличи риска от HUS/TTP/TM, индуцирани от инхибитора на калциневрин.

Съобщава се за фокална сегментна гломерулосклероза.

Има съобщения и за натрупване на течност, включително периферен едем, лимфедем, плеврален излив и перикардни изливи (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни) при пациенти, получаващи Rapamune.

При едно проучване за оценка на безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към сиролимус (целеви нива 12 – 20 ng/mL) за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация, набирането на пациенти е спряно в подгрупата (n=90) с изходна гломерулна филтрация под 40 mL/min (вж. точка 5.1). В рамките на лечение със сиролимус се наблюдава по-висока степен на сериозни нежелани реакции, в т.ч. пневмония, остро органно отхвърляне, загуба на присадката и смърт (n=60, средно време след трансплантацията 36 месеца).

Има съобщения за овариални кисти и менструални нарушения (вкл. аменорея и менорагия). Пациентите със симптоматични овариални кисти трябва да бъдат насочени за допълнителна оценка. Честотата на овариални кисти може да бъде по-висока при жени в предменопауза, в сравнение с жени в постменопауза. В някои случаи овариалните кисти и тези менструални нарушения отшумяват след прекъсване на Rapamune.

#### Педиатрична популация

При деца и юноши под 18-годишна възраст не са провеждани контролирани клинични проучвания с дозировка, сравнима с понастоящем показаната за употребата на Rapamune при възрастни.

Безопасността е оценена при контролирано клинично проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст под 18 години, за които е преценено, че са с висок имунологичен риск, дефиниран като анамнеза за един или повече епизоди на остро отхвърляне на алоприсадката и/или наличие на хронична нефропатия на алоприсадката при бъбречна биопсия (вж. точка 5.1). Употребата на Rapamune в комбинация с инхибитори на калциневрина и кортикостероиди е свързана с повишен риск от влошаване на бъбречната функция, патологични отклонения на серумните липиди (включително, но не само, повишени серумни триглицериди и общ холестерол) и инфекции на пикочните пътища. Проучената терапевтична схема (продължителна употреба на Rapamune в комбинация с инхибитор на калциневрина) не е показана нито за възрастни пациенти, нито за деца (вж. точка 4.1).

При друго проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на 20 и по-малко години, с цел да се оцени безопасността на прогресивното спиране на кортикостероидите (започващо шест месеца след трансплантацията) от схема за имunosупресия, започната при трансплантацията, включваща имunosупресия с пълна доза Rapamune и инхибитор на калциневрина в комбинация с индукция с базиликсимаб, от набраните 274 пациенти при 19 (6,9%) се съобщава, че развиват посттрансплантационен лимфопролиферативен процес (ПТЛПП). От 89 пациенти, за които е известно, че са били Epstein-Barr вирус (EBV) серонегативни преди трансплантацията, при 13 (15,6%) се съобщава, че са развили ПТЛПП. Всички пациенти, които са развили ПТЛПП, са били на възраст под 18 години.

Няма достатъчно опит, за да се препоръча употребата на Rapamune при деца и юноши (вж. точка 4.2).

#### Нежелани реакции, наблюдавани при пациенти с S-LAM

Безопасността е оценена в контролирано проучване, включващо 89 пациенти с LAM, от които 81 пациенти имат S-LAM и 42 от тях са лекувани с Rapamune (вж. точка 5.1). Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при пациенти с S-LAM, са в съответствие с известния профил на безопасност на продукта за показанието профилактика на органно отхвърляне при бъбречна трансплантация, като в допълнение се наблюдава понижаване на теглото, съобщено в проучването с по-голяма честота при Rapamune в сравнение с наблюдаваното при плацебо (чести, 9,5% спрямо чести 2,6%).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

За момента е налице минимален опит с предозиране. Един пациент е преживял епизод на предсърдно мъждене след прием на 150 mg Rapamune. Общо взето нежеланите реакции при предозиране съвпадат с изброените в точка 4.8. Във всички случаи на предозиране трябва да се предприемат общи поддържащи мерки. Като се има предвид слабата разтворимост във вода и високата степен на свързване на Rapamune с еритроцитите и плазмените белтъци, се очаква, че Rapamune няма да се диализира в значима степен.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори.  
АТС код: L04AA10.

Сиролимус инхибира активирането на Т-клетките, индуцирано от повечето стимули, като блокира зависимата и независимата от калций интрацелуларна сигнална трансдукция. Проучванията показват, че неговите въздействия са медирирани от механизъм, различен от този на циклоспорин, такролимус и други имуносупресори. Експерименталните данни предполагат, че сиролимус се свързва със специфичния цитозолен белтък FKPB-12 и че комплексът FKPB 12-сиролимус инхибира активирането на ензим, който е прицелен за Rapamycin при бозайници (mTOR), и представлява киназа от критично значение за прогресията на клетъчния цикъл. Инхибирането на mTOR води до блокиране на няколко специфични пътя на сигнална трансдукция. В крайна сметка се стига до инхибиране на активирането на лимфоцитите, което води до имуносупресия.

При животни сиролимус повлиява директно активирането на Т и В клетките, като потиска имунно-медирирани реакции като отхвърляне на алоприсадката.

LAM включва инфилтриране на белодробната тъкан с клетки, подобни на гладкомускулни, които носят инактивиращи мутации на гена на туберозна склероза (tuberous sclerosis complex, TSC) (LAM клетки). Загубата на функция на TSC гена активира mTOR сигналния път, което води до клетъчна пролиферация и освобождаване на лимфангиогенни растежни фактори. Сиролимус инхибира активирания mTOR път и оттам пролиферацията на LAM клетките.

### Клинични проучвания

#### *Профилактика на органно отхвърляне*

При фаза 3 проучване със спиране на лечението с циклоспорин и поддържащо лечение с Rapamune са изследвани пациенти с нисък до умерен имунологичен риск, като участниците са получили бъбречна алоприсадка от трупен или жив донор. Освен това са включени и реципиенти с ретрансплантация, чиито предишни графтове са били с преживяемост най-малко 6 месеца след трансплантацията. Лечението с циклоспорин не е прекратено при пациентите, претърпяващи епизоди на остро отхвърляне степен 3 по Banff, които са били зависими от диализа, които са имали серумен креатинин над 400  $\mu\text{mol/l}$ , или неадекватна бъбречна функция, за да понесат спирането на циклоспорин. При проучванията със спиране на лечението с циклоспорин и поддържащо лечение с Rapamune не са изследвани достатъчно на брой



пациенти с висок имунологичен риск от загуба на графта и за тях не се препоръчва тази схема на лечение.

Преживяемостта на присадката и пациента са подобни и за двете групи на 12, 24 и 36 месеца. На 48 месеца има статистически значима разлика в преживяемостта на присадката в полза на групата на Rapamune след спиране на лечението с циклоспорин в сравнение с групата на Rapamune и лечение с циклоспорин (като се включат и изключат загубите при проследяването). Наблюдавана е значително по-висока степен на доказано с първа биопсия отхвърляне в групата със спиране на лечението с циклоспорин в сравнение с групата с поддържане на лечението с циклоспорин в периода до 12 месеца след рандомизацията (съответно 9,8% към 4,2%). Оттам нататък разликата между двете групи не е значима.

Средната изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) на 12, 24, 36, 48 и 60 месеца е значително по-висока за пациенти, получаващи Rapamune след спиране на лечението с циклоспорин, отколкото за онези в групата на Rapamune и лечение с циклоспорин. Въз основа на анализа на данни от 36 месеца и след това, показващи растяща разлика в преживяемостта на присадката и бъбречната функция, а така също и значително по-ниско кръвно налягане в групата със спиране на лечението с циклоспорин, е решено да се оттеглят обектите от групата на Rapamune и лечение с циклоспорин. До 60-ия месец честотата на некожни злокачествени заболявания е значително по-висока в групата, продължаваща с циклоспорин, в сравнение с групата, на която е прекратено лечението с циклоспорин (съответно 8,4% към 3,8%). Медианното време до първото възникване на кожен карцином е значително забавено.

Безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация (6-120 месеца след трансплантацията) са преценени в едно рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване, стратифицирано по изчислено изходно GFR (20-40 mL/min към над 40 mL/min). Сред едновременно прилаганите имunosупресори са микофенолат мофетил, азатиоприн и кортикостероиди. Включването в подгрупата пациенти с изчислено изходно GFR под 40 mL/min е прекратено поради дисбаланс в реакциите за безопасност (вж. точка 4.8).

В подгрупата пациенти с изчислено изходно GFR над 40 mL/min бъбречната функция като цяло не е подобрена. Степените на остро отхвърляне, загуба на присадката и смърт са подобни на 1 и 2 години. Възникващи в резултат от лечението нежелани реакции се появяват по-често през първите 6 месеца след преминаване към Rapamune. В подгрупата с изчислено изходно GFR над 40 mL/min на 24-ия месец средните и медианни стойности на белтък в урината спрямо креатинин са значително по-високи в групата, преминала на Rapamune, в сравнение с тези на групата, продължила на инхибитори на калциневрин (вж. точка 4.4). Съобщава се също за нова проява на нефроза (нефротичен синдром) (вж. точка 4.8).

На 2 години степента на немеланомни злокачествени кожни заболявания е значително по-ниска в групата, преминала на Rapamune, в сравнение с групата, продължила на инхибитори на калциневрин (1,8% и 6,9%). В една подгрупа от изследваните пациенти с изходно GFR над 40 mL/min и нормална уринарна екскреция на протеин, изчисленото GFR е по-високо на 1 и 2 години при пациенти, преминали на Rapamune, отколкото при съответстващата подгрупа пациенти, продължили на инхибитори на калциневрин. Степените на остро отхвърляне, загуба на присадката и смърт са подобни, но уринарната екскреция на протеин е увеличена в рамките на лечение с Rapamune от тази подгрупа.

В отворено, рандомизирано, сравнително многоцентрово проучване, при което пациенти с бъбречна трансплантация са преминали от такролимус към сиролимус 3 до 5 месеца след трансплантацията или са продължили на такролимус, няма значителна разлика в бъбречната функция след 2 години. Има повече нежелани реакции (99,2% спрямо 91,1%,  $p=0.002^*$ ) и повече случаи на оттегляне от лечението поради нежелани събития (26,7% спрямо 4,1%,  $p<0.001^*$ ) в групата, преминала на сиролимус, в сравнение с групата, продължила на такролимус. Честотата на потвърдено с биопсия остро отхвърляне е по-висока ( $p=0,020^*$ ) при пациенти в групата на сиролимус (11, 8,4%) в сравнение с групата на такролимус (2, 1,6%) в

продължение на 2 години; повечето отхвърляния са леки по тежест (8 от 9 [89%] Т-клетъчен ВСАР, 2 от 4 [50%] медиран от антитела ВСАР) в групата на сиролимус. Пациенти с медирано от антитела отхвърляне и медирано от Т-клетки отхвърляне при една и съща биопсия са отчетени веднъж за всяка категория. Повече пациенти, преминали на сиролимус, развиват новопоявил се захарен диабет, определен като 30-дневно или по-дълго постоянно или най-малко 25-дневно непрекъснато (без пропуск) приложение на каквото и да е лечение на диабет след рандомизация, с глюкоза на гладно  $\geq 126$  mg/dL или глюкоза след хранене  $\geq 200$  mg/dL след рандомизация (18,3% спрямо 5,6%,  $p=0.025^*$ ). В групата на сиролимус се наблюдава по-ниска честота на сквамозен клетъчен карцином на кожата (0% спрямо 4,9%).\*Забележка: р-стойностите не са контролирани за многократни изпитвания.

В две многоцентрови клинични проучвания пациенти с *de novo* бъбречна присадка, лекувани със сиролимус, микофенолат мофетил (MMF), кортикостероиди и IL-2 рецепторен антагонист имат значително по-висока степен на остро отхвърляне и по-висока смъртност в цифрово изражение в сравнение с пациенти, лекувани с инхибитор на калциневрин, микофенолат мофетил, кортикостероиди и IL-2 рецепторен антагонист (вж. точка 4.4). Бъбречната функция не е по-добра в рамената на лечение *de novo* със сиролимус без инхибитор на калциневрин. В едно от проучванията е използван съкратена схема на дозиране на даклизумаб.

При рандомизирана, сравнителна оценка на рамиприл спрямо плацебо за профилактика на протеинурия при пациенти след бъбречна трансплантация, преминали от калциневринови инхибитори на сиролимус, се наблюдава разлика в броя пациенти с ВСАР до седмица 52 [съответно 13 (9,5%) спрямо 5 (3,2%),  $p = 0,073$ ]. При пациентите, започнали лечение с рамиприл 10 mg, има по-висока честота на ВСАР (15%) в сравнение със започналите лечение с рамиприл 5 mg (5%). Повечето отхвърляния настъпват през първите шест месеца след смяната на лечението и са леки по тежест. Няма съобщения за загуба на присадка по време на проучването (вж. точка 4.4).

#### *Пациенти със спорадична лимфангиолейомиоматоза (S-LAM)*

Безопасността и ефикасността на Rapamune за лечение на S-LAM са оценени в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, контролирано проучване. Това проучване сравнява Rapamune (доза, коригирана до 5-15 ng/ml) с плацебо за 12-месечен период на лечение, последван от 12-месечен период на наблюдение при пациенти с TSC-LAM или S-LAM. Осемдесет и девет (89) пациенти са включени в 13 центъра на проучването в Съединените щати, Канада и Япония; от тях 81 пациенти са с S-LAM, 39 са рандомизирани на плацебо и 42 пациенти на Rapamune. Основният критерий за включване е форсираният експираторен обем за 1 секунда (FEV1) след бронходилататор  $\leq 70\%$  от прогнозирания при визитата за определяне на изходните стойности. При пациентите с S-LAM, включените пациенти са с умерено напреднало белодробно заболяване с изходен FEV1  $49,2 \pm 13,6\%$  (средно  $\pm$  SD) от прогнозната стойност. Първичната крайна точка е разликата между групите по отношение на степента на промяна (наклона) на FEV1. По време на периода на лечение при пациенти с S-LAM, средният  $\pm$  SE FEV1 наклон е  $-12 \pm 2$  ml на месец в групата на плацебо и  $0,3 \pm 2$  ml на месец в групата на Rapamune ( $p < 0,001$ ). Абсолютната междугрупова разлика в средната промяна на FEV1 по време на периода на лечение е 152 ml или приблизително 11% от средния FEV1 при включването.

В сравнение с групата на плацебо, в групата на сиролимус се наблюдава подобрене от изходните стойности до 12 месеца в измерванията на форсирания витален капацитет (съответно  $-12 \pm 3$  спрямо  $7 \pm 3$  ml на месец,  $p < 0,001$ ), серумния съдов ендотелен растежен фактор D (съответно VEGF-D;  $-8.6 \pm 15.2$  спрямо  $-85.3 \pm 14.2$  pg/ml на месец,  $p = < 0,001$ ) и индексът за качеството на живот (Визуална аналогова скала – Качество на живот, Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL]: съответно  $-0,3 \pm 0,2$  спрямо  $0,4 \pm 0,2$  на месец,  $p=0,022$ ) и функционалните характеристики ( $-0,009 \pm 0,005$  спрямо  $0,004 \pm 0,004$  на месец,  $p = 0,044$ ) при пациентите с S-LAM. През този интервал не се наблюдава значителна междугрупова разлика в промяната по отношение на функционалния остатъчен капацитет, разстоянието при 6-минутно ходене, дифузния капацитет на белите дробове за въглероден монооксид или индекса за общото благосъстояние при пациенти с S-LAM.

## Педиатрична популация

Raramune е оценен при 36-месечно контролирано клинично проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст под 18 години с висок имунологичен риск, дефиниран като анамнеза за един или повече епизоди на остро отхвърляне на алоприсадката и/или наличие на хронична нефропатия на алоприсадката при бъбречна биопсия. Пациентите е трябвало да приемат Raramune (таргетни концентрации на сиролимус от 5 до 15 ng/mL) в комбинация с калциневринов инхибитор и кортикостероиди или да получават имunosупресия с калциневринов инхибитор без Raramune. Групата на Raramune не показва превъзходство спрямо контролната група по отношение на първата проява на биопсично потвърдено остро отхвърляне, загуба на присадката или смъртни случаи. Във всяка група има по един смъртен случай. Употребата на Raramune в комбинация с калциневринови инхибитори и кортикостероиди е свързана с повишен риск от влошаване на бъбречната функция, патологични отклонения на серумните липиди (включително, но не само, повишени серумни триглицериди и общ холестерол) и инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.8).

При едно педиатрично клинично трансплантационно проучване се наблюдава неприемливо висока честота на ПТЛПП, когато на деца и юноши е прилагана пълната доза Raramune в допълнение към пълна доза калциневринови инхибитори с базиликсимаб и кортикостероиди (вж. точка 4.8).

При ретроспективен преглед на венооклузивна болест на черния дроб (ВОБ) при пациенти, претърпели миелоаблативна трансплантация на стволови клетки с използване на циклофосамид и общо облъчване на тялото, се наблюдава увеличена честота на ВОБ на черния дроб при пациенти, лекувани с Raramune, особено при едновременна употреба на метотрексат.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Голяма част от общата фармакокинетична информация е получена от употребата на Raramune перорален разтвор, която е обобщена първа. Информацията, пряко свързана с таблетките като лекарствена форма, се обобщава по-конкретно в подточка *Перорална таблетка*.

### Перорален разтвор

След прием на Raramune перорален разтвор сиролимус бързо се абсорбира, с време до пиковата концентрация от 1 час при здрави лица, получаващи еднократни дози, и 2 часа при пациенти със стабилни бъбречни алоприсадки, получаващи многократни дози. Системната наличност на сиролимус в комбинация с едновременно прилаган циклоспорин (Sandimmune) е приблизително 14%. При повтаряне на приложението средната кръвна концентрация на сиролимус се увеличава приблизително 3 пъти. Терминалният полуживот при стабилни пациенти с бъбречна трансплантация след многократни перорални дози е  $6 \pm 16$  часа. Ефективният полуживот обаче е по-кратък и това означава, че стабилни концентрации се постигат след 5 до 7 дни. Съотношението кръв/плазма (В/Р) е 36 и показва, че сиролимус се разпределя предимно във формените елементи на кръвта.

Сиролимус е субстрат както за цитохром Р450 IIIA4 (СYP3A4), така и за Р-гликопротеин. Сиролимус се метаболизира значително от О-деметиране и/или хидроксилиране. В цяла кръв се откриват седем основни метаболита, в т.ч. хидроксил, деметил и хидроксидеметил. Сиролимус е основният компонент в човешката цяла кръв и допринася за повече от 90% от имunosупресивното действие. След еднократна доза [<sup>14</sup>C] сиролимус при здрави доброволци голямата част (91.1%) от радиоактивността се установява във фекалиите и само малко количество (2.2%) се екскретира в урината.

Клиничните проучвания на Raramune не включват достатъчен брой пациенти над 65 години, за да се определи дали те ще реагират различно от по-младите пациенти. Данните за най-ниските

концентрации на сиrolimus от 35 пациенти с бъбречна трансплантация над 65 години са подобни на тези при групата на възраст от 18 до 65 години (n = 822).

При деца на диализа (30% до 50% редуция на гломерулната филтрация) във възрастовите групи от 5 до 11 години и от 12 до 18 години средният тегловно нормализиран CL/F е по-голям при по-малките (580 mL/h/kg) отколкото при по-големите деца (450 mL/h/kg) в сравнение с възрастните (287 mL/h/kg). Наблюдават се големи вариации в резултатите за отделните индивиди вътре във възрастовите групи.

Концентрациите на сиrolimus са измервани при проучвания с контрол на концентрацията при педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация, които също са получавали циклоспорин и кортикостероиди. Най-ниската таргетна концентрация е 10-20 ng/mL. При стационарно състояние 8 деца на възраст 6-11 години са получавали средни дози  $1,75 \pm 0,71$  mg/ден ( $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm 0,43$  mg/m<sup>2</sup>), докато 14 юноши на възраст 12-18 години са получавали средни дози  $2,79 \pm 1,25$  mg/ден ( $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>). По-малките деца са имали по-висока нормализирана спрямо теглото Cl/F (214 mL/h/kg) в сравнение с юношите (136 mL/h/kg). Тези данни показват, че по-малките деца може да се нуждаят от по-високи изчислени спрямо теглото дози от юношите и възрастните, за да постигнат сходни таргетни концентрации. Въпреки това обаче, за да бъде категорично потвърдено разработването на такива специални препоръки за дозиране при деца, са необходими повече данни.

При пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh стадий А или В) средните стойности на AUC и t<sub>1/2</sub> за сиrolimus се увеличават съответно с 61% и 43% и CL/F намалява с 33% в сравнение с нормални здрави лица. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh стадий С) средните стойности на AUC и t<sub>1/2</sub> за сиrolimus се увеличават съответно с 210% и 170%, а CL/F намалява с 67% в сравнение с нормални здрави лица. По-дългият полуживот, наблюдаван при пациенти с чернодробно увреждане, забавя достигането на стационарно състояние.

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Фармакокинетиката на сиrolimus е подобна в различни групи с бъбречна функция, варираща от нормална до липсваща (пациенти на диализа).

#### Перорална таблетка

Таблетката от 0,5 mg не е напълно биоеквивалентна на таблетките от 1 mg, 2 mg и 5 mg при сравнение на C<sub>max</sub>. Следователно, няколко таблетки от 0,5 mg не трябва да се използват като заместител на таблетки с различно количество на активното вещество.

При здрави пациенти средната степен на бионаличност на сиrolimus след приемане на еднократна доза таблетки е с около 27% по-висока спрямо пероралния разтвор. Средното C<sub>max</sub> намалява с 35%, а средното t<sub>max</sub> се увеличава с 82%. Разликата в бионаличността е по-слабо изразена при приложение в равновесно състояние на пациенти с бъбречна трансплантация, а в едно рандомизирано проучване с 477 пациенти е демонстрирана терапевтична еквивалентност. Когато се променя лекарствената форма на пациентите от перорален разтвор на таблетки, се препоръчва да се дава същата доза и да се провери най-ниската концентрация на сиrolimus 1 до 2 седмици по-късно, за да се гарантира, че е в рамките на препоръчания целеви диапазон. Освен това, когато се преминава на таблетки с различна сила, също се препоръчва да се проверят най-ниските концентрации.

При 24 здрави доброволци, получаващи Rapamune таблетки с храна с високо съдържание на мазнини, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub> и AUC са показали увеличение съответно от 65%, 32% и 23%. За да се сведе до минимум вариабилността, Rapamune таблетки трябва да се вземат винаги по един начин – със или без храна. Сокът от грейпфрут повлиява CYP3A4-медиацията метаболизъм и следователно трябва да се избягва.

Концентрациите на сиролимус след прилагане на Rapamune таблетки (5 mg) на здрави лица в еднократни дози са пропорционални на дозата между 5 и 40 mg.

Клиничните проучвания на Rapamune не включват достатъчен брой пациенти над 65 години, за да се определи дали те ще се повлияят различно от по-младите пациенти. Резултатите при таблетки Rapamune, прилагани на 12 пациенти с бъбречна трансплантация над 65 години са подобни на тези при възрастни пациенти (n = 167) от 18 до 65 години.

*Първоначална терапия (2 до 3 месеца след трансплантацията):* При повечето пациенти, приемащи Rapamune таблетки с натоварваща доза от 6 mg, последвана от първоначална поддържаща доза от 2 mg, най-ниските концентрации на сиролимус в цяла кръв бързо достигат концентрациите в стабилно състояние в рамките на препоръчвания целеви диапазон (4 до 12 ng/mL, хроматографски анализ). Фармакокинетичните параметри на сиролимус след ежедневни дози от 2 mg Rapamune таблетки, прилагани в комбинация с микроемулсионен циклоспорин (4 часа преди Rapamune таблетки) и кортикостероиди при 13 пациенти с бъбречна трансплантация, въз основа на данни, събрани през месеците 1 и 3 след трансплантацията, са:  $C_{min,ss}$ ,  $7,39 \pm 2,18$  ng/mL;  $C_{max,ss}$ ,  $15,0 \pm 4,9$  ng/mL;  $t_{max,ss}$ ,  $3,46 \pm 2,40$  часа;  $AUC_{\tau,ss}$ ,  $230 \pm 67$  ng•h/mL; CL/F/WT,  $139 \pm 63$  mL/h/kg (параметри, изчислени от резултатите на LC-MS/MS анализа). Съответстващите резултати за пероралния разтвор в същото клинично изпитване са:  $C_{min,ss}$ ,  $5,40 \pm 2,50$  ng/mL,  $C_{max,ss}$ ,  $14,4 \pm 5,3$  ng/mL,  $t_{max,ss}$ ,  $2,12 \pm 0,84$  часа,  $AUC_{\tau,ss}$ ,  $194 \pm 78$  ng•h/mL, CL/F/W  $173 \pm 50$  mL/h/kg. Най-ниските концентрации на сиролимус в цяла кръв, измерени от LC/MS/MS, корелират в значителна степен ( $r^2 = 0.85$ ) с  $AUC_{\tau,ss}$ .

Въз основа на мониториране на всички пациенти в периода на съпътстваща терапия с циклоспорин, са установени средни (10<sup>-ти</sup>, 90<sup>-ти</sup> процентил) най-ниски дози (изразено като стойности от хроматографски анализ) и дневни дози съответно  $8,6 \pm 3,0$  ng/mL (5,0 до 13 ng/mL) и  $2,1 \pm 0,70$  mg (1.5 до 2.7 mg) (вж. точка 4.2).

*Поддържаща терапия:* От месец 3 до месец 12, след спирането на циклоспорин средните (10<sup>-ти</sup>, 90<sup>-ти</sup> процентил) най-ниски дози (изразено като стойности от хроматографски анализ) и дневните дози са били съответно  $19 \pm 4,1$  ng/mL (14 до 24 ng/mL) и  $8,2 \pm 4,2$  mg (3,6 до 13,6 mg) (вж. точка 4.2). Следователно, дозата сиролимус е била приблизително 4 пъти по-висока, за да се компенсира както липсата на фармакокинетично взаимодействие с циклоспорин (2-кратно увеличение), така и повишената необходимост от имunosупресия при липса на циклоспорин (2-кратно увеличение).

### Лимфангиолеиомиоматоза (LAM)

В клинично проучване при пациенти с LAM, медианата на най-ниската концентрация на сиролимус в цяла кръв след 3 седмици прием на таблетки сиролимус при доза 2 mg/ден е 6,8 ng/ml (интерквартилен диапазон от 4,6 до 9,0 ng/ml; n = 37). При контрол на концентрацията (таргетни концентрации от 5 до 15 ng/ml), медианата на концентрацията на сиролимус в края на 12 месеца лечение е 6,8 ng/ml (интерквартилен диапазон от 5,9 до 8,9 ng/ml; n = 37).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба, са както следва: вакуолизация на панкреасни островни клетки, тубуларна дегенерация на тестисите, образуване на гастроинтестинални язви, костни фрактури и калуси, чернодробно кръвотворене и белодробна фосфолипидоза.

Сиролимус не се оказва мутагенен в *in vitro* тестовете за обратни мутации при бактерии, хромозомни аберации в клетки от яйчник на Китайски хамстер, прави мутации в клетки от миши лимфом, или при *in vivo* теста за микроядра при мишки.

Проучванията за карциногенност при мишки и плъхове показват увеличена честота на лимфоми (мъжки и женски мишки), хепатоцелуларен аденом и карцином (мъжки мишки) и гранулоцитна левкемия (женски мишки). Известно е, че като вторично явление от хроничната употреба на имunosупресиращи средства може да се развият злокачествени заболявания (лимфом) и в редки случаи се съобщават за някои пациенти. При мишките са били увеличени хроничните язвени кожни лезии. Промените вероятно са свързани с хроничната имunosупресия. При плъховете тестикуларните инстерстициални клетъчни аденоми по всяка вероятност са показателни за видово специфична реакция спрямо нивата на лутенизиращия хормон и обикновено се приема, че имат ограничена клинична значимост.

При проучвания за репродуктивна токсичност се наблюдава намалена фертилност у мъжки плъхове. Отчасти обратимо намаляване на броя сперматозоиди се съобщава при едно 13-седмично проучване с плъхове. Наблюдавани са намаляване на теглото на тестисите и/или хистологични лезии (напр. тубуларна атрофия и тубуларни гигантски клетки) при плъхове и при едно проучване с маймуни. При плъховете сиролимус причинява ембрио/фетотоксичност, проявяваща се с повишена смъртност и намалено фетално тегло (и свързаното с него забавяне на осификацията на скелета) (вж. точка 4.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Макрогол  
Магнезиев стеарат  
Талк

#### Таблетна обвивка:

##### Раратуне 0,5 mg обвити таблетки

Макрогол  
Глицеролови моноолеати  
Гланц (шеллак)  
Калциев сулфат  
Микрокристална целулоза  
Захароза  
Титанов диоксид  
Жълт железен оксид (E172)  
Кафяв железен оксид (E172)  
Полоксамер 188  
 $\alpha$ -токоферол  
Повидон  
Карнаубски восък  
Печатно мастило (шеллак, червен железен оксид, пропилен гликол, амониев хидроксид, симетикон)

##### Раратуне 1 mg обвити таблетки

Макрогол  
Глицеролови моноолеати  
Гланц (шеллак)  
Калциев сулфат  
Микрокристална целулоза  
Захароза  
Титанов диоксид

Полоксамер 188  
α-токоферол  
Повидон  
Карнаубски восък  
Печатно мастило (шеллак, червен железен оксид, пропилен гликол, амониев хидроксид, симетикон)

Раратуне 2 mg обвити таблетки

Макрогол  
Глицеролови моноолеати  
Гланц (шеллак)  
Калциев сулфат  
Микрокристална целулоза  
Захароза  
Титанов диоксид  
Жълт железен оксид (E172)  
Кафяв железен оксид (E172)  
Полоксамер 188  
α-токоферол  
Повидон  
Карнаубски восък  
Печатно мастило (шеллак, червен железен оксид, пропилен гликол, амониев хидроксид, симетикон)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

Раратуне 0,5 mg обвити таблетки

2 години.

Раратуне 1 mg обвити таблетки

3 години.

Раратуне 2 mg обвити таблетки

3 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистерни опаковки от прозрачен поливинилхлорид (PVC)/полиетилен (PE)/полихлоротрифлуороетилен (Aclar) - алуминий с по 30 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

Rapamune 1 mg обвити таблетки  
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg обвити таблетки  
EU/1/01/171/009-010

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13 март 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 13 март 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

### **Raramune 1 mg/mL перорален разтвор:**

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane Havant  
Hants PO9 2NG  
Обединено кралство

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

### **Raramune 0,5 mg обвити таблетки, Raramune 1 mg обвити таблетки, Raramune 2 mg обвити таблетки:**

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ТЕКСТ ЗА 60 mL ВЪНШНА ОПАКОВКА (СЪДЪРЖАЩА СПРИНЦОВКИ/БУТИЛКА В КАРТОНЕНА ОПАКОВКА)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Raramune 1 mg/mL перорален разтвор  
сиролимус

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки mL Raramune съдържа 1 mg сиरोлимус.  
Всяка бутилка Raramune от 60 mL съдържа 60 mg сиролимус.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: етанол, соеви мастни киселини. За допълнителна информация вижте листовката

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Перорален разтвор

1 бутилка  
30 спринцовки за дозиране  
1 адаптор за спринцовките  
1 калъф за носене

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

Да се употреби до 30 дни след отваряне на бутилката.

Да се употреби до 24 часа след напълване на спринцовката за дозиране.

След разреждане лекарството трябва да се използва веднага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/171/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rapamune 1 mg/mL

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА: 60 mL БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rapamune 1 mg/mL перорален разтвор  
сиролимус

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки mL Rapamune съдържа 1 mg сиролимус.  
Всяка бутилка Rapamune от 60 mL съдържа 60 mg сиролимус.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: етанол, соеви мастни киселини. За допълнителна информация вижте листовката

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Перорален разтвор  
60 mL бутилка

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

Да се употреби до 30 дни след отваряне на бутилката.



Да се употреби до 24 часа след напълване на спринцовката за дозиране.

След разреждане лекарството трябва да се използва веднага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/171/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА: 60 mL БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rapamune 1 mg/mL перорален разтвор  
сиролимус

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки mL Rapamune съдържа 1 mg сиरोлимус.  
Всяка бутилка Rapamune от 60 mL съдържа 60 mg сиролимус.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: етанол, соеви мастни киселини. За допълнителна информация вижте листовката

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 mL перорален разтвор.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

Дата на отваряне

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

Да се употреби до 30 дни след отваряне на бутилката.

Да се употреби до 24 часа след напълване на спринцовката за дозиране.  
След разреждане лекарството трябва да се използва веднага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/171/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНИ ОПАКОВКИ – ОПАКОВКИ ОТ ПО 30 И 100 ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Раратуне 0,5 mg обвити таблетки  
сиролимус

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО (А)**

Всяка обвита таблетка съдържа 0,5 mg сиरोлимус.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: лактоза монохидрат, захароза. За допълнителна информация вижте листовката

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 обвити таблетки  
100 обвити таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ (ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Не разтрошавайте, не дъвчете и не разделяйте.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rapamune 0,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rapamune 0,5 mg таблетки  
сиролимус

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНИ ОПАКОВКИ – ОПАКОВКИ ОТ ПО 30 И 100 ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Карамуне 1 mg обвити таблетки  
сиролимус

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка обвита таблетка съдържа 1 mg сиролимус.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: лактоза монохидрат, захароза. За допълнителна информация вижте листовката

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 обвити таблетки  
100 обвити таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
Не разтрошавайте, не дъвчете и не разделяйте  
**Перорално приложение**

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява при температура над 25°C.  
Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rapamune 1 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Раратуне 1 mg таблетки  
сиролимус

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНИ ОПАКОВКИ – ОПАКОВКИ ОТ ПО 30 И 100 ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Caratumе 2 mg обвити таблетки  
сиролимус

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО (А)**

Всяка обвита таблетка съдържа 2 mg сиरोлимус.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: лактоза монохидрат, захароза. За допълнителна информация вижте листовката

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 обвити таблетки  
100 обвити таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Не разтрошавайте, не дъвчете и не разделяйте  
**Перорално приложение**

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rapamune 2 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Раратуне 2 mg таблетки  
сиролимус

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Rapamune 1 mg/mL перорален разтвор сиролимус (sirolimus)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rapamune и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rapamune
3. Как да приемате Rapamune
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rapamune
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Rapamune и за какво се използва

Rapamune съдържа активното вещество сиरोлимус, което принадлежи към група лекарствени продукти, наречени имunosупресори. Той помага да се контролира имунната система на организма Ви, след като сте получили трансплантация на бъбрек.

Rapamune се използва при възрастни да предотврати отхвърлянето на присадените бъбреци от Вашия организъм и обикновено се приема с други имunosупресиращи лекарства, наречени кортикостероиди и първоначално (през първите 2 до 3 месеца) с циклоспорин.

Rapamune се използва и за лечение на пациенти със спорадична лимфангиолейомиоматоза (С-ЛАМ) с умерено изразено белодробно заболяване или влошаваща се белодробна функция. С-ЛАМ е рядко прогресиращо белодробно заболяване, което засяга предимно жени в детеродна възраст. Най-честият симптом на С-ЛАМ е задух.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rapamune

##### Не приемайте Rapamune:

- ако сте алергични към сиरोлимус или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към фъстъци или соя

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Rapamune

- Ако имате някакви проблеми с черния дроб или сте имали заболяване, което може да е засегнало черния Ви дроб, моля кажете на Вашия лекар, тъй като това може да има

значение за дозата Rapamune, която получавате, и може да се наложи да Ви се правят допълнителни кръвни изследвания.

- Rapamune, подобно на други имunosупресиращи лекарства, може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекции и да увеличи риска от развитие на рак на лимфните тъкани и кожата.
- Ако имате индекс на телесна маса (ИТМ) по-висок от  $30 \text{ kg/m}^2$ , при Вас може има повишен риск от нарушено зарастване на раните.
- Ако се смята, че сте с висок риск от отхвърляне на бъбрек, например ако вече сте загубили присаден орган поради отхвърляне.

Вашият лекар ще Ви прави изследвания за проследяване на нивата на Rapamune в кръвта. Докато трае лечението с Rapamune, Вашият лекар ще Ви прави също изследвания за проследяване на функцията на бъбреците, нивата на кръвните масти (холестерол и/или триглицериди) и евентуално на черния дроб.

Излагането на слънчева светлина и УВ лъчи трябва да се ограничи, като покриете кожата си с облекло и използвате слънцезащитен крем с висок защитен фактор поради повишения риск от рак на кожата.

### **Деца и юноши**

Има ограничен опит по отношение на употребата на Rapamune при деца и юноши под 18-годишна възраст. Употребата на Rapamune не се препоръчва при тези пациенти.

### **Други лекарства и Rapamune**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои лекарства могат да попречат на действието на Rapamune и следователно може да се наложи коригиране на дозата на Rapamune. По-специално трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните средства:

- всякакви други имunosупресиращи лекарства
- антибиотици или противогъбични лекарства, използвани за лечение на инфекция, напр. кларитромицин, еритромицин, телитромицин, тролеандомицин, рифабутин, клотримазол, флуконазол, итраконазол. Не се препоръчва Rapamune да се приема с рифампицин, кетоконазол или вориконазол
- всякакви лекарства за високо кръвно налягане или за сърдечни проблеми, в т.ч. никардипин, верапамил и дилтиазем
- противоепилептични лекарства, в т.ч. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
- лекарства, използвани за лечението на язви или други стомашно-чревни нарушения, като цизаприд, циметидин, метоклопрамид
- бромокриптин (използван за лечението на болестта на Паркинсон и различни хормонални нарушения), даназол (използван за лечението на гинекологични нарушения), или протеазни инхибитори (напр. за HIV и хепатит С като ритонавир, индинавир, боцепревир и телапревир)
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Употребата на живи ваксини трябва да се избягва при лечение с Rapamune. Преди ваксинации моля уведомете Вашия лекар или фармацевт, че приемате Rapamune.

Употребата на Rapamune може да доведе до увеличени нива в кръвта на холестерол и триглицериди (кръвни масти), което може да наложи лечение. Лекарствата, познати като “статици” и “фибрати”, използвани за лечение на повишените холестерол и триглицериди, се

свързват с повишен риск от разпад на мускулите (рабдомиолиза). Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за намаляване на кръвните масти.

Едновременната употреба на Raramune с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) (вид лекарство, използвано за намаляване на кръвното налягане) може да доведе до алергични реакции. Моля уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства.

### **Рарамуне с храна и напитки**

Рарамуне трябва да се приема винаги по един и същ начин – независимо дали със или без храна. Ако предпочитате да приемате Рарамуне с храна, трябва винаги да го приемате с храна. Ако предпочитате да приемате Рарамуне без храна, то тогава трябва винаги да го приемате без храна. Храната може да окаже влияние върху количеството от лекарството, което попада в кръвта Ви, а приемането на лекарството по един и същ начин означава, че нивата на Рарамуне в кръвта се запазват по-стабилни.

Рарамуне не трябва да се приема със сок от грейпфрут.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Рарамуне не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост. Трябва да използвате ефикасни методи против забременяване по време на лечението с Рарамуне и в продължение на 12 седмици след прекратяване на лечението. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали Рарамуне преминава в кърмата. Пациентките, приемащи Рарамуне, трябва да престанат да кърмят.

Употребата на Рарамуне се свързва с намален брой на сперматозоидите, който обикновено се нормализира след прекратяване на лечението.

### **Шофиране и работа с машини**

Въпреки че не се очаква лечението с Рарамуне да повлияе на Вашата способност да шофирате, ако имате някакви притеснения, посъветвайте се с Вашия лекар.

### **Рарамуне съдържа етанол (алкохол)**

Рарамуне съдържа до 2,5 обемни % етанол (алкохол). Първоначална доза от 6 mg съдържа до 150 mg алкохол, което е еквивалентно на 3 mL бира или 1,25 mL вино. Това количество алкохол може да е вредно за лица, страдащи от алкохолизъм, както и за бременни или кърмачки, деца, и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия. Алкохолът може да измени или увеличи ефекта на други лекарства.

Поддържащи дози от 4 mg или по-ниски съдържат малки количества етанол (100 mg или по-малко), които вероятно са твърде ниски, за да бъдат вредни.

## **3. Как да приемате Рарамуне**

Винаги приемайте това лекарство точно както ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще реши каква точно доза Рарамуне трябва да приемате и колко често да го приемате. Спазвайте точно указанията на лекаря и никога не променяйте сами дозата.



Rapamune е предназначен само за перорално приложение. Уведомете Вашия лекар, ако Ви е трудно да приемате пероралния разтвор.

Rapamune трябва да се приема винаги по един и същ начин – или със храна, или без храна.

#### Бъбречна трансплантация

Вашият лекар ще Ви даде първоначална доза от 6 mg веднага щом е възможно след операцията за бъбречна трансплантация. След това ще трябва да приемате 2 mg Rapamune всеки ден, докато лекарят Ви даде други указания. Вашата доза ще бъде коригирана в зависимост от нивото на Rapamune в кръвта. Вашият лекар ще трябва да Ви взема кръвни проби за измерване на концентрациите на Rapamune.

Ако приемате също и циклоспорин, трябва да вземате двете лекарства с интервал от приблизително 4 часа помежду им.

Препоръчва се Rapamune да се приложи първо в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди. След 3 месеца Вашият лекар може да спре или Rapamune, или циклоспорин, тъй като не се препоръчва тези лекарства да се приемат заедно за по-дълъг период.

#### Спорадична лимфангиолейомиоматоза (С-ЛАМ)

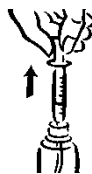
Вашият лекар ще Ви назначи 2 mg Rapamune всеки ден, докато не Ви даде други указания. Дозата ще бъде коригирана в зависимост от нивото на Rapamune в кръвта Ви. Вашият лекар ще трябва да извършва кръвни изследвания за измерване на концентрациите на Rapamune.

#### **Указания за разреждане на Rapamune**

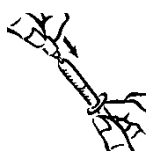
1. Свалете обезопасяващата капачка от бутилката, като стиснете указаните места върху капачката и я завъртите. Вкарайте адаптора на спринцовката в бутилката, докато тя се изравни с горната част на бутилката. Не опитвайте да изваждате адаптора на спринцовката от бутилката, след като сте го поставили вътре.



2. При изтласкано докрай бутало вкарайте една от спринцовките за дозиране в отвора на адаптора.



3. Изтеглете точното количество Rapamune перорален разтвор, както Ви е предписано от лекаря, като леко издърпате буталото на спринцовката за дозиране, докато долната част на черната линия на буталото се изравни със съответната маркировка върху спринцовката за дозиране. Бутилката трябва да бъде в изправено положение, докато изтегляте разтвора. Ако при изтеглянето в спринцовката за дозиране се образуват мехурчета, изпразнете разтвора Rapamune обратно в бутилката и повторете процедурата за изтегляне.



4. Може да сте получили указания да приемате Вашия Rapamune перорален разтвор в определено време на деня. Ако е нужно да носите лекарството със себе си, напълнете спринцовката за дозиране до съответната маркировка и затворете добре с капачката, която трябва да изщрака на място. След това поставете така затворената спринцовка за дозиране в предоставения Ви калъф. След като вече е в спринцовката, лекарството може да се държи на стайна температура (ненадвишаваща 25°C) или в хладилник и трябва да се употреби в рамките на 24 часа.



5. Изпразнете съдържанието на спринцовката за дозиране само в стъклена или пластмасова чаша с най-малко 60 mL вода или портокалов сок. Разбъркайте добре в продължение на една минута и изпийте веднага наведнъж. Напълнете отново чашата с най-малко 120 mL вода или портокалов сок, разбъркайте добре и изпийте веднага. Никакви други течности, в т.ч. сок от грейпфрут, не трябва да се използват за разтваряне. Спринцовката за дозиране и капачката трябва да се използват еднократно и след това да се изхвърлят.



Когато се държи в хладилник, разтворът в бутилката може леко да помътнее. Ако това се случи, просто извадете Вашия Rapamune перорален разтвор на стайна температура и леко разклатете. Това помътняване не влияе върху качеството на Rapamune.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Rapamune**

Ако сте приели повече лекарство, отколкото Ви е било казано, свържете се с лекар или идете незабавно в отделението за спешна помощ на най-близката болница. Винаги носете със себе си бутилката от лекарството с етикета, дори да е празна.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Rapamune**

Ако забравите да вземете Rapamune, вземете го веднага, щом си спомните, но не и ако ви остават по-малко от 4 часа до приемането на следващата доза циклоспорин. След това продължете да приемате лекарствата си както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата и винаги приемайте Rapamune и циклоспорин с интервал от приблизително 4 часа. Ако изцяло пропуснете доза Rapamune, трябва да съобщите това на лекаря си.

#### **Ако сте спрели приема на Rapamune**

Не спирайте да приемате Rapamune, освен ако Вашият лекар не Ви каже, тъй като рискувате да загубите присадения Ви орган.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Алергични реакции**

Трябва да се обадите на Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми като отичане на лицето, езика и/или задната част на устната кухина (фаринкса) и/или затруднено дишане (ангиоедема) или кожно заболяване, при което кожата може да се обели (ексфолиативен дерматит). Това може да са симптоми на тежка алергична реакция.

##### **Бъбречно увреждане с нисък брой на кръвните клетки (тромбоцитопенична пурпура/ хемолитично-уремичен синдром)**

Когато се приема с лекарства, наречени инхибитори на калциневрин (циклоспорин или такролимус), Rapamune може да увеличи риска от увреждания на бъбреците в съчетание с нисък брой на тромбоцитите и нисък брой на червените кръвни клетки със или без обрив (тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-уремичен синдром). Ако получите симптоми като образуване на синини или обрив, изменения в урината, или промени в поведението, или други симптоми, които са сериозни, необичайни или продължителни, обадете се на Вашия лекар.

##### **Инфекции**

Rapamune отслабва собствените защитни механизми на Вашия организъм. Затова Вашият организъм няма да се бори с инфекциите толкова добре колкото обикновено. Така че, ако приемате Rapamune, може да получавате повече инфекции от обичайното като инфекции на кожата, устата, стомаха и червата, белите дробове и пикочните пътища (вижте дадения по-долу списък). Вие трябва да се обадите на Вашия лекар, ако получите симптоми, които са сериозни, необичайни или продължителни.

##### **Честота на нежеланите реакции**

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Събиране на течност около бъбрека
- Подуване на тялото, включително дланите и ходилата
- Болка
- Повишена температура
- Главоболие
- Повишено кръвно налягане
- Болка в стомаха, диария, запек, гадене
- Нисък брой червени кръвни клетки, нисък брой тромбоцити
- Повишено съдържание на масти в кръвта (холестерол и/или триглицериди), повишена кръвна захар, ниско съдържание на калий в кръвта, ниско ниво на фосфор в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишен креатинин в кръвта
- Болки в ставите
- Акне
- Инфекции на пикочните пътища
- Пневмония и други бактериални, вирусни и гъбични инфекции
- Намаляване на броя на клетките, които се борят с инфекциите в организма (белите кръвни клетки)
- Диабет

- Нарушени показатели за чернодробната функция, повишени чернодробни ензими AST и/или ALT
- Обрив
- Повишено количество на белтък в урината
- Менструални нарушения (включително липса на цикъл, нередовен или обилен цикъл)
- Бавно заздравяване (това може да включва отваряне на хирургична рана)
- Ускорена сърдечна дейност
- Съществува обща тенденция за събиране на течност в различни тъкани.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- Инфекции (в т.ч. животозастрашаващи инфекции)
- Кръвни съсиреци в краката
- Кръвни съсиреци в белите дробове
- Афти в устата
- Събиране на течност в корема
- Увреждане на бъбреците, съпроводено от нисък брой на тромбоцитите и нисък брой на червените кръвни клетки със или без обрив (хемолитично-уремичен синдром)
- Ниски нива на един вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили
- Увреждане на костите
- Възпаление, което може да доведе до увреждане на белите дробове, събиране на течност около белите дробове
- Кървене от носа
- Рак на кожата
- Бъбречни инфекции
- Овариални кисти
- Събиране на течност в торбичката около сърцето, което, в някои случаи, може да намали способността на сърцето да изпомпва кръв
- Възпаление на панкреаса
- Алергични реакции
- Херпес
- Цитомегаловирусна инфекция

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- Рак на лимфната тъкан (лимфом/посттрансплантационно лимфопролиферативно нарушение), комбинирано намаляване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта
- Кървене от белия дроб
- Белтък в урината, понякога силно изразен и свързан с нежелани ефекти като отоци
- Увреждане на бъбреците, което в някои случаи може да доведе до намалена бъбречна функция
- Събиране на прекалено много течност в тъканите поради нарушена функция на лимфната система
- Намален брой на тромбоцитите в кръвта, със или без обрив (тромбоцитопенична пурпура)
- Сериозни алергични реакции, които могат да причинят лющене на кожата
- Туберкулоза
- Инфекции причинени от Epstein-Barr вирус
- Инфекциозна диария, причинена от *Clostridium difficile*
- Сериозно чернодробно увреждане

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- Натрупване на белтъчини във въздушните мехурчета на белите дробове, което може да засегне дишането
- Сериозни алергични реакции, които могат да засегнат кръвоносните съдове (вижте погорния параграф за алергичните реакции)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES), сериозен синдром, при който се засяга нервната система и има следните симптоми: главоболие, гадене, повръщане, обърканост, гърчове и загуба на зрение. Ако при Вас се проявят едновременно някои от тези симптоми, моля свържете се с Вашия лекар.

При пациентите с С-ЛМ се наблюдават сходни нежелани реакции с тези при пациентите с бъбречна трансплантация, като се добавя понижаване на теллото, което може да засегне до 1 на 10 души.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Rapamune**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник при температура от 2°C - 8°C.

Съхранявайте Rapamune перорален разтвор в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

След като се отвори бутилката, съдържанието трябва да се държи в хладилник и да се употреби в рамките на 30 дни. Ако се наложи, може да съхранявате бутилките на стайна температура до 25°C за кратък период от време, но не повече от 24 часа.

След като спринцовката за дозиране се напълни с Rapamune перорален разтвор, тя трябва да се държи на стайна температура, но не и над 25°C, за максимум 24 часа.

След като съдържанието на спринцовката за дозиране е разрежено с вода или портокалов сок, лекарството трябва да се изпие незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Rapamune**

Активното вещество е сиролимус. Всеки mL Rapamune перорален разтвор съдържа 1 mg сиролимус.

Другите съставки са:

Полисорбат 80 (E433) и фозал 50 PG (фосфатидилхолин, пропиленгликол, моно-и диглицериди, етанол, соеви мастни киселини и аскорбил палмитат).

### Как изглежда Rapamune и какво съдържа опаковката

Rapamune перорален разтвор е бледожълт до жълт разтвор, доставян в бутилка от 60 mL.

Всяка опаковка съдържа: една бутилка (тъмно стъкло), съдържаща 60 mL Rapamune разтвор, един адаптор за спринцовка, 30 спринцовки за дозиране (тъмен полипропилен) и един калъф за носене на спринцовката.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

#### Притежател на разрешението за употреба:

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

#### Производител:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane Havant  
Hants PO9 2NG  
Обединено Кралство

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### België/Belgique/Belgien

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### България

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

#### Magyarország

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

#### Česká Republika

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

#### Malta

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

#### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

#### Nederland

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

#### Deutschland

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

#### Norge

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### Österreich

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

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Τέλεφ: +34914909900

**France**

Pfizer  
Τέλεφ ++33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Τέλεφ: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Τέλεφ. +371 67035775

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Τέλεφ: +44 (0)1304 616161

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Ποдробна информация за това лекаρство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекаρствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## Листовка: информация за потребителя

**Rapamune 0,5 mg обвити таблетки**

**Rapamune 1 mg обвити таблетки**

**Rapamune 2 mg обвити таблетки**

сиролимус (sirolimus)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rapamune и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rapamune
3. Как да приемате Rapamune
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rapamune
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Rapamune и за какво се използва

Rapamune съдържа активното вещество сиरोлимус, което принадлежи към група лекарствени продукти, наречени имunosупресори. Той помага да се контролира имунната система на организма Ви, след като сте получили трансплантация на бъбрек.

Rapamune се използва при възрастни да предотврати отхвърлянето на присадените бъбреци от Вашия организъм и обикновено се приема с други имunosупресиращи лекарства, наречени кортикостероиди и първоначално (през първите 2 до 3 месеца) с циклоспорин.

Rapamune се използва и за лечение на пациенти със спорадична лимфангиолеиомиоматоза (С-ЛАМ) с умерено изразено белодробно заболяване или влошаваща се белодробна функция. С-ЛАМ е рядко прогресиращо белодробно заболяване, което засяга предимно жени в детеродна възраст. Най-честият симптом на С-ЛАМ е задух.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rapamune

##### Не приемайте Rapamune:

- Ако сте алергични към сиरोлимус или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).



## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Rapamune

- Ако имате някакви проблеми с черния дроб или сте имали заболяване, което може да е засегнало черния Ви дроб, моля кажете на Вашия лекар, тъй като това може да има значение за дозата Rapamune, която получавате, и може да се наложи да Ви се правят допълнителни кръвни изследвания.
- Rapamune, подобно на други имunosупресиращи лекарства, може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекции и да увеличи риска от развитие на рак на лимфните тъкани и кожата.
- Ако имате индекс на телесна маса (ИТМ) по-висок от  $30 \text{ kg/m}^2$ , може да сте с повишен риск от нарушено зарастване на раните.
- Ако се смята, че сте с висок риск от отхвърляне на бъбрек, например ако вече сте загубили присаден орган поради отхвърляне.

Вашият лекар ще Ви прави изследвания за проследяване на нивата на Rapamune в кръвта. Докато трае лечението с Rapamune, Вашият лекар ще Ви прави също изследвания за проследяване на функцията на бъбреците, нивата на кръвните масти (холестерол и/или триглицериди) и евентуално на черния дроб.

Излагането на слънчева светлина и УВ лъчи трябва да се ограничи, като покриете кожата си с облекло и използвате слънцезащитен крем с висок защитен фактор поради повишения риск от рак на кожата.

## Деца и юноши

Има ограничен опит по отношение на употребата на Rapamune при деца и юноши под 18-годишна възраст. Употребата на Rapamune не се препоръчва при тези пациенти.

## Други лекарства и Rapamune

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои лекарства могат да попречат на действието на Rapamune и следователно може да се наложи коригиране на дозата на Rapamune. По-специално трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните средства:

- всякакви други имunosупресиращи лекарства
- антибиотици или противогъбични лекарства, използвани за лечение на инфекция, напр. кларитромицин, еритромицин, телитромицин, тролеандомицин, рифабутин, клотримазол, флуконазол, итраконазол. Не се препоръчва Rapamune да се приема с рифампицин, кетоконазол или вориконазол
- всякакви лекарства за високо кръвно налягане или за сърдечни проблеми, в т.ч. никардипин, верапамил и дилтиазем
- протиепилептични лекарства, в т.ч. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
- лекарства, използвани за лечението на язви или други стомашно-чревни нарушения, като цизаприд, циметидин, метоклопрамид
- бромокриптин (използван за лечението на болестта на Паркинсон и различни хормонални нарушения), даназол (използван за лечението на гинекологични нарушения), или протеазни инхибитори (напр. за HIV и хепатит С като ритонавир, индинавир, боцепревир и телапревир)
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Употребата на живи ваксини трябва да се избягва при лечение с Rapamune. Преди ваксинации моля уведомете Вашия лекар или фармацевт, че получавате Rapamune.

Употребата на Rapamune може да доведе до увеличени нива в кръвта на холестерол и триглицериди (кръвни масти), което може да наложи лечение. Лекарствата, познати като “статици” и “фибрати”, използвани за лечение на повишените холестерол и триглицериди, се свързват с повишен риск от разпад на мускулите (рабдомиолиза). Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за намаляване на кръвните масти.

Едновременната употреба на Rapamune с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) (вид лекарство, използвано за намаляване на кръвното налягане) може да доведе до алергични реакции. Моля уведомете Вашия лекар, ако получавате някое от тези лекарства.

### **Rapamune с храни и напитки**

Rapamune трябва да се приема винаги по един и същ начин – или със храна, или без храна. Ако предпочитате да приемате Rapamune с храна, трябва винаги да го приемате с храна. Ако предпочитате да приемате Rapamune без храна, то тогава трябва винаги да го приемате без храна. Храната може да окаже влияние върху количеството от лекарството, което попада в кръвта Ви, а приемането на лекарството по един и същ начин означава, че нивата на Rapamune в кръвта се запазват по-стабилни.

Rapamune не трябва да се приема със сок от грейпфрут.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Rapamune не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост. Трябва да използвате ефикасни методи против забременяване по време на лечението с Rapamune и в продължение на 12 седмици след прекратяване на лечението. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали Rapamune преминава в кърмата. Пациентките, приемащи Rapamune, трябва да престанат да кърмят.

Употребата на Rapamune се свързва с намален брой на сперматозоидите, който обикновено се нормализира след прекратяване на лечението.

### **Шофиране и работа с машини**

Въпреки че не се очаква лечението с Rapamune да повлияе на Вашата способност да шофирате, ако имате някакви притеснения, посъветвайте се с Вашия лекар.

### **Rapamune съдържа лактоза и захароза**

Rapamune съдържа 86,4 mg лактоза и до 215,8 mg захароза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него, преди да приемате това лекарство.

## **3. Как да приемате Rapamune**

Винаги приемайте това лекарство точно както ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще реши каква точно доза Rapamune трябва да приемате и колко често да го приемате. Спазвайте точно указанията на лекаря и никога не променяйте сами дозата.

Rapamune е предназначен само за перорално приложение. Не разтрошавайте, не дъвчете и не разделяйте таблетките. Уведомете Вашия лекар, ако Ви е трудно да приемате таблетката.

Няколко таблетки от 0,5 mg не трябва да се използват като заместител на таблетките от 1 mg и 2 mg, тъй като таблетките с различно количество на активното вещество не са пряко взаимозаменяеми.

Rapamune трябва да се приема винаги по един и същ начин – или със храна, или без храна.

#### Бъбречна трансплантация

Вашият лекар ще Ви даде първоначална доза от 6 mg веднага щом е възможно след операцията за бъбречна трансплантация. След това ще трябва да приемате 2 mg Rapamune всеки ден, докато лекарят Ви даде други указания. Вашата доза ще бъде коригирана в зависимост от нивото на Rapamune в кръвта. Вашият лекар ще трябва да Ви взема кръвни проби за измерване на концентрациите на Rapamune.

Ако приемате също и циклоспорин, трябва да вземате двете лекарства с интервал от приблизително 4 часа помежду им.

Препоръчва се Rapamune да се приложи първо в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди. След 3 месеца Вашият лекар може да спре или Rapamune, или циклоспорин, тъй като не се препоръчва тези лекарства да се приемат заедно за по-дълъг период.

#### Спорадична лимфангиолейомиоматоза (С-ЛИАМ)

Вашият лекар ще Ви назначи 2 mg Rapamune всеки ден, докато не Ви даде други указания. Дозата ще бъде коригирана в зависимост от нивото на Rapamune в кръвта Ви. Вашият лекар ще трябва да извършва кръвни изследвания за измерване на концентрациите на Rapamune.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Rapamune**

Ако сте приели повече лекарство, отколкото Ви е било казано, свържете се с лекар или идете колкото е възможно по-бързо в отделението за спешна помощ на най-близката болница. Винаги носете със себе си блистера с етикета, дори да е празен.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Rapamune**

Ако забравите да вземете Rapamune, вземете го веднага, щом си спомните, но не и ако ви остават по-малко от 4 часа до приемането на следващата доза циклоспорин. След това продължете да приемате лекарствата си както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата и винаги приемайте Rapamune и циклоспорин с интервал от приблизително 4 часа. Ако изцяло пропуснете доза Rapamune, трябва да съобщите това на лекаря си.

#### **Ако сте спрели приема на Rapamune**

Не спирайте да приемате Rapamune, освен ако Вашият лекар не Ви каже, тъй като рискувате да загубите присадения Ви орган.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Алергични реакции

Трябва да се обадите на Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми като отичане на лицето, езика и/или задната част на устната кухина (фаринкса) и/или затруднено дишане (ангиоедема) или кожно заболяване, при което кожата може да се обели (ексфолиативен дерматит). Това може да са симптоми на тежка алергична реакция.

##### Бъбречно увреждане с нисък брой на кръвните клетки (тромбоцитопенична пурпура/ хемолитично-уремичен синдром)

Когато се приема с лекарства, наречени инхибитори на калциневрин (циклоспорин или такролимус), Rapamune може да увеличи риска от увреждания на бъбреците в съчетание с нисък брой на тромбоцитите и нисък брой на червените кръвни клетки със или без обрив (тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-уремичен синдром). Ако получите симптоми като образуване на синини или обрив, изменения в урината, или промени в поведението, или други симптоми, които са сериозни, необичайни или продължителни, обадете се на Вашия лекар.

##### Инфекции

Rapamune отслабва собствените защитни механизми на Вашия организъм. Затова Вашият организъм няма да се бори с инфекциите толкова добре колкото обикновено. Така че, ако приемате Rapamune, може да получавате повече инфекции от обичайното като инфекции на кожата, устата, стомаха и червата, белите дробове и пикочните пътища (вижте дадения по-долу списък). Вие трябва да се обадите на Вашия лекар, ако получите симптоми, които са сериозни, необичайни или продължителни.

##### Честота на нежеланите реакции

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Събиране на течност около бъбрека
- Подуване на тялото, включително дланите и ходилата
- Болка
- Повишена температура
- Главоболие
- Повишено кръвно налягане
- Болка в стомаха, диария, запек, гадене
- Нисък брой червени кръвни клетки, нисък брой тромбоцити
- Повишено съдържание на масти в кръвта (холестерол и/или триглицериди), повишена кръвна захар, ниско съдържание на калий в кръвта, ниско ниво на фосфор в кръвта, повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта, повишен креатинин в кръвта
- Болки в ставите
- Акне
- Инфекции на пикочните пътища
- Пневмония и други бактериални, вирусни и гъбични инфекции
- Намаляване на броя на клетките, които се борят с инфекциите в организма (белите кръвни клетки)
- Диабет
- Нарушени показатели за чернодробната функция, повишени чернодробни ензими AST и/или ALT
- Обрив
- Повишено количество на белтък в урината

- Менструални нарушения (включително липса на цикъл, нередовен или обилен цикъл)
- Бавно заздравяване (това може да включва отваряне на хирургична рана)
- Ускорена сърдечна дейност
- Съществува обща тенденция за събиране на течност в различни тъкани.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- Инфекции (в т.ч. животозастрашаващи инфекции)
- Кръвни съсиреци в краката
- Кръвни съсиреци в белите дробове
- Афти в устата
- Събиране на течност в корема
- Увреждане на бъбреците, съпроводено от нисък брой на тромбоцитите и нисък брой на червените кръвни клетки със или без обрив (хемолитично-уремичен синдром)
- Ниски нива на един вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили
- Увреждане на костите
- Възпаление, което може да доведе до увреждане на белите дробове, събиране на течност около белите дробове
- Кървене от носа
- Рак на кожата
- Бъбречни инфекции
- Овариални кисти
- Събиране на течност в торбичката около сърцето, което, в някои случаи, може да намали способността на сърцето да изпомпва кръв
- Възпаление на панкреаса
- Алергични реакции
- Херпес
- Цитомегаловирусна инфекция

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- Рак на лимфната тъкан (лимфом/посттрансплантационно лимфопролиферативно нарушение), комбинирано намаляване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта
- Кървене от белия дроб
- Белтък в урината, понякога силно изразен и свързан с нежелани ефекти като отоци
- Увреждане на бъбреците, което в някои случаи може да доведе до намалена бъбречна функция
- Събиране на прекалено много течност в тъканите поради нарушена функция на лимфната система
- Намален брой на тромбоцитите в кръвта, със или без обрив (тромбоцитопенична пурпура)
- Сериозни алергични реакции, които могат да причинят лющене на кожата
- Туберкулоза
- Инфекции причинени от Epstein-Barr вирус
- Инфекциозна диария, причинена от *Clostridium difficile*
- Сериозно чернодробно увреждане

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- Натрупване на белтъчини във въздушните мехурчета на белите дробове, което може да засегне дишането
- Сериозни алергични реакции, които могат да засегнат кръвоносните съдове (вижте по-горния параграф за алергичните реакции)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES), сериозен синдром, при който се засяга нервната система и има следните симптоми: главоболие, гадене, повръщане, обърканост, гърчове и загуба на зрение. Ако при Вас се проявят едновременно някои от тези симптоми, моля свържете се с Вашия лекар.

При пациентите с С-ЛМ се наблюдават сходни нежелани реакции с тези при пациентите с бъбречна трансплантация, като се добавя понижаване на теллото, което може да засегне до 1 на 10 души.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Rapamune**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Rapamune**

Активното вещество е сиролимус.

Всяка обвита таблетка Rapamune 0,5 mg съдържа 0,5 mg сиролимус.

Всяка обвита таблетка Rapamune 1 mg съдържа 1 mg сиролимус.

Всяка обвита таблетка Rapamune 2 mg съдържа 2 mg сиролимус.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, макрогол, магнезиев стеарат, талк.

Таблетна обвивка: макрогол, глицеролови моноолеати, гланц, калциев сулфат, микрокристална целулоза, захароза, титанов диоксид, кафяв железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), полоксамер 188, α-токоферол, повидон, карнаубски восък, печатно мастило (шеллак, червен железен оксид, пропилен гликол, амониев хидроксид, симетикон). Таблетките от 0,5 mg и 2 mg съдържат също жълт железен оксид (E172) и кафяв железен оксид (E172).

## Как изглежда Rapamune и какво съдържа опаковката

Rapamune 0,5 mg Ви се доставя под формата на жълто-кафяви на цвят, триъгълни обвити таблетки, с надпис “RAPAMUNE 0,5 mg” от едната страна.

Rapamune 1 mg Ви се доставя под формата на бели на цвят, триъгълни обвити таблетки, с надпис “RAPAMUNE 1 mg” от едната страна.

Rapamune 2 mg Ви се доставя под формата на жълти до бежови на цвят, триъгълни обвити таблетки, с надпис “RAPAMUNE 2 mg” от едната страна.

Таблетките се доставят в блистери от по 30 и 100 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## Притежател на разрешението за употреба и производител

### Притежател на разрешението за употреба:

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

### Производител:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Co. Kildare  
Ирландия

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

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

**Norge**  
Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.