

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapamune 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 1 mg Sirolimus.

Jede 60-ml-Flasche enthält 60 mg Sirolimus.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 20 mg Ethanol und 20 mg Sojaöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Blassgelbe bis gelbe Lösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Rapamune ist angezeigt bei erwachsenen Patienten für die Prophylaxe der Organabstoßung mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko, die ein Nierentransplantat erhalten. Rapamune sollte initial in Kombination mit Ciclosporin Mikroemulsion und Kortikosteroiden für die Dauer von 2 bis 3 Monaten angewendet werden. Rapamune kann nur dann zusammen mit Kortikosteroiden als Erhaltungstherapie fortgeführt werden, wenn es möglich ist, Ciclosporin Mikroemulsion stufenweise abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Rapamune ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit sporadischer Lymphangioliomyomatose mit mittelschwerer Lungenerkrankung oder abnehmender Lungenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet werden und unter dessen Leitung verbleiben.

#### Dosierung

##### Prophylaxe der Organabstoßung

##### *Initialtherapie (für 2 bis 3 Monate nach Transplantation)*

Die übliche Dosis für Rapamune besteht aus einer einzelnen 6-mg-Initialdosis, die so bald wie möglich nach der Transplantation gegeben wird, gefolgt von einmal täglich 2 mg, bis die Ergebnisse des therapeutischen Drugmonitoring vorliegen (siehe *Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung*). Die Rapamune-Dosis sollte dann individuell angepasst werden, um Vollblut-Talspiegel von 4 bis 12 ng/ml zu erhalten (chromatographischer Nachweis). Die Behandlung mit Rapamune sollte durch eine langsam ausschleichende Begleitbehandlung mit Steroiden und Ciclosporin Mikroemulsion optimiert werden. Der empfohlene Bereich für die Ciclosporin-Talspiegelkonzentration in den ersten 2 bis 3 Monaten nach der Transplantation liegt bei 150 bis 400 ng/ml (monoklonaler Nachweis oder gleichwertige Methode) (siehe Abschnitt 4.5).

Um Schwankungen zu minimieren, sollte Rapamune bezogen auf Ciclosporin immer zur gleichen Zeit, und zwar 4 Stunden nach der Ciclosporin-Gabe, sowie durchgängig entweder mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Erhaltungstherapie*

Ciclosporin sollte über 4 bis 8 Wochen stufenweise abgesetzt werden, und die Rapamune-Dosis sollte so eingestellt sein, dass ein Vollblut-Talspiegel von 12 bis 20 ng/ml erreicht wird

(chromatographischer Nachweis; siehe *Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung*).

Rapamune sollte zusammen mit Kortikosteroiden angewendet werden. Bei Patienten, bei denen das Absetzen von Ciclosporin misslungen ist oder nicht versucht werden kann, darf die Kombination von Ciclosporin und Rapamune nicht länger als 3 Monate nach der Transplantation gegeben werden. Bei diesen Patienten sollte, soweit klinisch angemessen, Rapamune abgesetzt und ein anderes immunsuppressives Behandlungsschema eingeleitet werden.

#### *Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung*

Die Sirolimus-Vollblutspiegel sollten bei folgenden Populationen engmaschig überwacht werden:

- (1) bei Patienten mit Leberfunktionsstörung
- (2) wenn CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden sowie nach deren Absetzen (siehe Abschnitt 4.5) und/ oder
- (3) wenn Ciclosporin deutlich dosisreduziert oder abgesetzt wurde, da bei diesen Patienten in der Regel spezielle Dosierungsschemata erforderlich sind.

Das therapeutische Drugmonitoring sollte nicht die alleinige Grundlage für eine Anpassung der Sirolimus-Therapie sein. Klinische Anzeichen/ Symptome, Gewebebiopsien und Laborparameter sollten sorgfältig berücksichtigt werden.

Die meisten Patienten, die 2 mg Rapamune 4 Stunden nach Ciclosporin erhielten, wiesen Vollblut-Talspiegel von Sirolimus innerhalb des Zielbereichs von 4 bis 12 ng/ml auf (bezogen auf chromatographische Werte). Für eine optimale Therapie ist ein routinemäßiges Monitoring der therapeutischen Konzentration des Arzneimittels bei allen Patienten erforderlich.

Idealerweise sollte die Anpassung der Rapamune-Dosis auf nicht nur einem, sondern mehreren Talspiegeln basieren, welche später als 5 Tage nach einer vorausgegangenen Dosisänderung bestimmt wurden.

Patienten können von der Rapamune-Lösung zum Einnehmen auf Tabletten im Dosisverhältnis 1:1 (mg pro mg) umgestellt werden. Es wird empfohlen, 1 bis 2 Wochen nach Umstellung auf eine andere Tablettenstärke oder eine andere Darreichungsform Talspiegel zu bestimmen, um zu bestätigen, dass sich die Talspiegel innerhalb des empfohlenen Zielbereichs befinden.

Nach Absetzen der Ciclosporin-Therapie wird ein Zieltalspiegel von 12 bis 20 ng/ml empfohlen (chromatographischer Nachweis). Ciclosporin hemmt den Stoffwechsel von Sirolimus. Daher sinkt der Sirolimus-Spiegel, sobald Ciclosporin abgesetzt wird, es sei denn, die Dosis von Sirolimus wird erhöht. In der Regel muss die Sirolimus-Dosis um das 4-Fache höher sein, um der Abwesenheit von pharmakokinetischer Interaktion (Anstieg um das Doppelte) und den gesteigerten immunsuppressiven Anforderungen in Abwesenheit von Ciclosporin (Anstieg um das Doppelte) Rechnung zu tragen. Die Rate, mit der die Dosis von Sirolimus erhöht wird, sollte dem Ausmaß des Ausschleichens von Ciclosporin entsprechen.

Wenn während der Erhaltungstherapie (nach Absetzen von Ciclosporin) eine bzw. mehrere Dosisanpassung(en) erforderlich sind, können bei den meisten Patienten diese Anpassungen auf der Grundlage eines einfachen Dosisverhältnisses erfolgen: Neue Rapamune-Dosis = derzeitige Dosis x (Zielkonzentration/ derzeitige Konzentration). Eine Initialdosis sollte zusätzlich zu einer neuen Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden, wenn es erforderlich ist, die Talspiegelkonzentrationen von Sirolimus wesentlich zu erhöhen: Initialdosis von Rapamune = 3 x (neue Erhaltungsdosis - derzeitige Erhaltungsdosis). Die verabreichte maximale tägliche Rapamune-Dosis sollte 40 mg nicht

überschreiten. Wenn die voraussichtliche Tagesdosis aufgrund einer zusätzlichen Initialdosis 40 mg überschreitet, sollte die Initialdosis auf 2 Tage verteilt werden. Die Talspiegelkonzentrationen von Sirolimus sollten mindestens 3 bis 4 Tage nach Verabreichung der Initialdosis bzw. Initialdosen kontrolliert werden.

Die empfohlenen Bereiche der 24-Stunden-Talspiegelkonzentrationen für Sirolimus basieren auf chromatographischen Methoden. Es wurden unterschiedliche Nachweismethoden zur Messung der Vollblutkonzentrationen von Sirolimus angewandt. Zurzeit werden in der klinischen Praxis die Vollblut-Talspiegelkonzentrationen von Sirolimus sowohl mittels chromatographischer als auch mittels immunologischer Methoden gemessen. Die mit diesen unterschiedlichen Methoden ermittelten Werte der Konzentrationen sind nicht gegenseitig austauschbar. Alle Sirolimus-Konzentrationen, die in dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) angegeben sind, wurden entweder mittels chromatographischer Methoden gemessen oder auf entsprechende chromatographische Methoden umgerechnet. Angleichungen an den Zielbereich sollten entsprechend der Methode erfolgen, die zur Bestimmung der Sirolimus-Talspiegel derzeit eingesetzt wird. Da die Ergebnisse von Methode und Labor abhängen und sich die Ergebnisse im Laufe der Zeit ändern können, muss eine Angleichung an den therapeutischen Zielbereich auf der Basis detaillierter Kenntnisse der jeweils angewandten Methode vorgenommen werden. Deshalb sollte der behandelnde Arzt vom Verantwortlichen seines zuständigen Labors hinsichtlich der Eigenschaften der lokal angewandten Methode zur Konzentrationsbestimmung von Sirolimus kontinuierlich informiert werden.

#### Patienten mit sporadischer Lymphangioliomyomatose (S-LAM)

Bei Patienten mit S-LAM sollte eine Initialdosis von 2 mg Rapamune pro Tag gegeben werden. Die Vollblut-Talspiegel von Sirolimus sollten nach 10 bis 20 Tagen gemessen werden, wobei durch Anpassung der Dosis Konzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml aufrechterhalten werden.

Bei den meisten Patienten können Dosisanpassungen auf der Grundlage eines einfachen Dosisverhältnisses erfolgen: Neue Rapamune-Dosis = derzeitige Dosis x (Zielkonzentration/derzeitige Konzentration). Häufige Anpassungen der Rapamune-Dosis aufgrund von Nicht-Steady-State-Konzentrationen von Sirolimus können zu Über- oder Unterdosierung führen, da Sirolimus eine lange Halbwertszeit hat. Nachdem die Erhaltungsdosis für Rapamune eingestellt wurde, sollte die neue Dosis für die Erhaltungstherapie mindestens 7 bis 14 Tage lang fortgesetzt werden, vor einer weiteren Dosisanpassung unter Konzentrationsüberwachung. Sobald eine stabile Dosis erreicht ist, sollte mindestens alle 3 Monate ein therapeutisches Drugmonitoring erfolgen.

Daten aus kontrollierten Studien zur Behandlung von S-LAM über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr sind derzeit nicht verfügbar. Der Nutzen der Behandlung sollte während einer Langzeittherapie somit wiederholt bewertet werden.

#### Spezielle Populationen

##### *Schwarze Patienten*

Es liegen in begrenztem Umfang Informationen (überwiegend von Afro-Amerikanern) vor, wonach schwarze Nierentransplantatempfänger höhere Sirolimus-Dosen und höhere Sirolimus-Talspiegel benötigen, damit die gleiche Wirksamkeit wie bei nicht schwarzen Patienten erreicht wird. Die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit sind zu begrenzt, um spezifische Empfehlungen für den Gebrauch von Sirolimus bei schwarzen Transplantatempfängern zu geben.

##### *Ältere Patienten*

Klinische Studien mit Rapamune Lösung zum Einnehmen schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von über 65 Jahren ein, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob diese anders reagieren als jüngere Patienten (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Die Sirolimus-Clearance kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vermindert sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird empfohlen, die Erhaltungsdosis von Rapamune um etwa die Hälfte zu reduzieren.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine engmaschige Überwachung der Sirolimus-Talspiegel im Vollblut empfohlen (siehe *Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung*). Es ist nicht notwendig, die Initialdosis von Rapamune zu verändern.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte aufgrund des verzögerten Erreichens eines Steady State infolge der verlängerten Halbwertszeit das Monitoring alle 5 bis 7 Tage erfolgen, bis 3 aufeinanderfolgende Talspiegel nach einer Dosisanpassung oder Initialdosis stabile Sirolimus-Konzentrationen anzeigen.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rapamune bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht nachgewiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### Art der Anwendung

Rapamune ist nur zum Einnehmen bestimmt.

Um die Variabilität zu minimieren, sollte Rapamune durchgängig entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Rapamune Lösung zum Einnehmen enthält Sojaöl. Patienten, die allergisch auf Erdnüsse oder Soja reagieren, dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei nierentransplantierten Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko wurde Rapamune nicht ausreichend untersucht, daher wird die Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei nierentransplantierten Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion kann Sirolimus die Wiederaufnahme der Nierenfunktion verzögern.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer/ anaphylaktoider Reaktionen, Angioödem, exfoliativer Dermatitis und Hypersensitivitätsvaskulitis, wurden mit der Gabe von Sirolimus in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

## Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel

### *Immunsuppressiva (nur bei nierentransplantierten Patienten)*

Sirolimus wurde bisher in klinischen Studien zusammen mit folgenden Arzneimitteln angewendet: Tacrolimus, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Kortikosteroide und zytotoxische Antikörper. Sirolimus wurde nicht ausführlich in Kombination mit anderen immunsuppressiven Substanzen untersucht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rapamune und Ciclosporin muss die Nierenfunktion überwacht werden. Bei Patienten mit erhöhten Serumkreatininspiegeln muss eine angemessene Anpassung des immunsuppressiven Regimes in Erwägung gezogen werden. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Substanzen, die bekanntermaßen eine schädigende Wirkung auf die Nierenfunktion haben.

Patienten, die mit Ciclosporin und Rapamune länger als 3 Monate behandelt wurden, wiesen höhere Serumkreatininspiegel und niedrigere berechnete Raten der glomerulären Filtration auf als Patienten, die Ciclosporin und Placebo oder Azathioprin erhielten. Patienten, bei denen Ciclosporin erfolgreich abgesetzt wurde, wiesen im Vergleich zu Patienten, die weiterhin mit Ciclosporin behandelt wurden, niedrigere Serumkreatininspiegel und höhere berechnete Raten der glomerulären Filtration sowie eine geringere Malignominzidenz auf. Die fortgesetzte gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Rapamune zur Erhaltungstherapie kann nicht empfohlen werden.

Aufgrund von Daten aus späteren klinischen Studien wird bei nierentransplantierten *De-novo*-Patienten die Anwendung von Rapamune, Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden in Kombination mit IL-2-Rezeptor-Antikörper (IL2R Ab)-Induktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Eine regelmäßige quantitative Kontrolle der Proteinausscheidung im Urin wird empfohlen. In einer Studie zur Bewertung einer Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Rapamune bei nierentransplantierten Patienten in der Erhaltungstherapie wurde im Allgemeinen nach 6 bis 24 Monaten der Umstellung auf Rapamune eine erhöhte Ausscheidung von Protein im Urin beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Ein neu aufgetretenes nephrotisches Syndrom wurde in der Studie bei 2 % der Patienten festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Auf Basis der Informationen aus einer offenen, randomisierten Studie war die Umstellung von dem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus auf Rapamune bei der Erhaltungstherapie nierentransplantierte Patienten mit einem ungünstigen Sicherheitsprofil ohne Nutzen hinsichtlich der Wirksamkeit verbunden und kann daher nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Gabe von Rapamune mit einem Calcineurin-Inhibitor kann das Risiko für Calcineurin-Inhibitor-induziertes hämolytisch-urämisches Syndrom/ thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/ thrombotische Mikroangiopathie (HUS/ TTP/ TMA) erhöhen.

### *HMG-CoA-Reduktase-Hemmer*

In klinischen Studien zeigte die gleichzeitige Anwendung von Rapamune mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und/ oder Fibraten eine gute Verträglichkeit. Während der Rapamune-Behandlung mit oder ohne Ciclosporin A sollten Patienten auf erhöhte Lipidwerte hin überwacht und Patienten, die einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und/ oder ein Fibrat erhalten, bezüglich der möglichen Entwicklung einer Rhabdomyolyse und anderer Nebenwirkungen, wie in der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale dieser Arzneimittel (Fachinformation) beschrieben, überwacht werden.

### *Cytochrom-P450-Isoenzyme*

Es wird nicht empfohlen, Sirolimus gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren (wie Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Rifabutin) zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.5).

### *Angioödem*

Die gleichzeitige Verabreichung von Rapamune und ACE-Hemmern (Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms) führte zu angioneurotischen Ödemen. Erhöhte Sirolimus-Spiegel, zum Beispiel

aufgrund einer Wechselwirkung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (mit/ohne begleitende Gabe von ACE-Hemmern), können ebenfalls verstärkt zu einem Angioödem führen (siehe Abschnitt 4.5). In einigen Fällen bildete sich das Angioödem nach dem Absetzen oder einer Dosisreduktion von Rapamune zurück.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sirolimus mit ACE-Hemmern wurden bei nierentransplantierten Patienten erhöhte biopsiegesicherte, akute Abstoßungsraten (BCAR) beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten, die Sirolimus erhalten, sollten engmaschig überwacht werden, falls sie gleichzeitig ACE-Hemmer einnehmen.

### *Impfung*

Immunsuppressiva können die Impfantwort beeinflussen. Während einer Behandlung mit Immunsuppressiva, wie z. B. Rapamune, kann eine Impfung weniger wirksam sein. Der Gebrauch von Lebendimpfstoffen sollte während einer Behandlung mit Rapamune vermieden werden.

### Maligne Erkrankungen

Eine erhöhte Infektanfälligkeit sowie die Möglichkeit, Lymphome oder andere bösartige Neubildungen, vor allem der Haut, zu entwickeln, können aus der Immunsuppression resultieren (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hautkrebs üblich, sollte die Exposition gegenüber Sonnenlicht und ultravioletter (UV-) Strahlung durch das Tragen schützender Kleidung und das Benutzen von Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor begrenzt werden.

### Infektionen

Eine übermäßige Suppression des Immunsystems kann ebenfalls die Anfälligkeit für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen (bakterielle, fungale, virale und Protozoen-Infektionen), tödliche Infektionen und Sepsis erhöhen.

Zu diesen Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten zählen die BK-Virus-Nephropathie und die JC-Virus-assoziierte, progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML). Diese Infektionen gehen oft mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtbelastung einher und können schwere oder letale Verläufe annehmen, welche die Ärzte bei der Differenzialdiagnostik von immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen berücksichtigen sollten.

Fälle einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie sind bei nierentransplantierten Patienten, die keine antimikrobielle Prophylaxe erhielten, beobachtet worden. Deshalb sollte während der ersten 12 Monate nach Transplantation eine antimikrobielle Prophylaxe gegen *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie angewendet werden.

Es wird eine Zytomegalievirus (CMV)-Prophylaxe über einen Zeitraum von 3 Monaten nach einer Nierentransplantation empfohlen, insbesondere für Patienten mit erhöhtem Risiko für eine CMV-Erkrankung.

### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine engmaschige Überwachung der Sirolimus-Talspiegel im Vollblut empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Reduzierung der Erhaltungsdosis um die Hälfte aufgrund einer verminderten Clearance empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Da die Halbwertszeit bei diesen Patienten verlängert ist, sollte ein therapeutisches Drugmonitoring nach einer Initialdosis oder einer Änderung der Dosis über einen verlängerten Zeitraum erfolgen, bis stabile Konzentrationen erreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

## Lungen- und lebertransplantierte Populationen

Bei leber- oder lungentransplantierten Patienten sind die Sicherheit und Wirksamkeit von Rapamune als immunsuppressive Therapie nicht nachgewiesen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen.

In zwei klinischen Studien mit *De-novo*-Empfängern von Lebertransplantaten war die Anwendung von Sirolimus zusammen mit Ciclosporin oder Tacrolimus mit einer Zunahme an Leberarterienthrombosen in Zusammenhang gebracht worden. Diese führten häufig zu Transplantatverlust oder Tod.

In einer klinischen Studie mit lebertransplantierten Patienten, die 6 bis 144 Monate nach Lebertransplantation randomisiert entweder von einem Calcineurin-Inhibitor (CNI)-basierten auf ein Sirolimus-basiertes Regime umgestellt oder weiterhin mit CNI behandelt wurden, konnte keine Überlegenheit hinsichtlich der Baseline-adjustierten glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach 12 Monaten (-4,45 ml/min bzw. -3,07 ml/min) gezeigt werden. Die Studie konnte ebenfalls keine Nicht-Unterlegenheit der auf Sirolimus konvertierten Gruppe gegenüber der Gruppe mit kontinuierlicher CNI-Gabe bezüglich der kombinierten Rate an Transplantatverlusten, fehlenden Überlebensdaten oder Tod zeigen. Die Todesfallrate war in der Sirolimus-konvertierten Gruppe höher als in der Gruppe, die kontinuierlich CNI erhielt, wobei sich die Raten nicht signifikant unterschieden. Die Raten der vorzeitigen Studienabbrüche, der Nebenwirkungen insgesamt (insbesondere Infektionen) und der bioptisch bestätigten akuten Lebertransplantat-Abstoßungsreaktionen nach 12 Monaten waren alle in der auf Sirolimus umgestellten Gruppe signifikant höher als in der kontinuierlich mit CNI behandelten Gruppe.

Nach Gabe von Rapamune als Teil eines immunsuppressiven Therapieregimes wurde bei lungentransplantierten *De-novo*-Patienten über Fälle von bronchialer Anastomoseninsuffizienz berichtet, meistens mit letalem Ausgang.

## Systemische Auswirkungen

Bei mit Rapamune behandelten Patienten wurde über beeinträchtigte oder verzögerte Wundheilung berichtet, einschließlich Lymphozele bei nierentransplantierten Patienten und Wunddehiszenz. Basierend auf Daten aus der medizinischen Literatur können Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) von mehr als 30 kg/m<sup>2</sup> einem höheren Risiko für Wundheilungsstörungen unterliegen.

Bei mit Rapamune behandelten Patienten wurde über Flüssigkeitsansammlungen, einschließlich peripherer Ödeme, Lymphödeme, Pleuraerguss und Perikardergüsse (einschließlich hämodynamisch relevanter Ergüsse bei Kindern und Erwachsenen), berichtet.

Die Anwendung von Rapamune war mit einem Anstieg der Serumcholesterin- und -triglyzeridspiegel verbunden, die behandlungsbedürftig sein können. Patienten, die Rapamune erhalten, sollten mittels Labortests auf Hyperlipidämie hin überwacht werden. Falls eine Hyperlipidämie festgestellt wird, sollten Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. Ernährungsumstellung, körperliche Betätigung und die Anwendung von lipidsenkenden Substanzen. Risiken und Nutzen müssen bei Patienten mit bestehender Hyperlipidämie sorgfältig abgewogen werden, bevor ein immunsuppressives Regime mit Rapamune begonnen wird. Ebenso muss bei Patienten mit schwerer refraktärer Hyperlipidämie das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer fortgesetzten Rapamune-Therapie neu überdacht werden.

## Ethanol

Rapamune Lösung zum Einnehmen enthält bis zu 2,5 Vol.-% Ethanol (Alkohol). Eine 6-mg-Initialdosis enthält bis zu 150 mg Alkohol, entsprechend 3 ml Bier oder 1,25 ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

Erhaltungsdosen von 4 mg oder weniger enthalten einen geringen Alkoholanteil (100 mg oder weniger), aufgrund dessen keine Gesundheitsgefährdung zu erwarten ist.



#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sirolimus wird in beträchtlichem Umfang durch das CYP3A4-Isoenzym in der Darmwand und der Leber metabolisiert. Sirolimus ist darüber hinaus ein Substrat für die im Dünndarm lokalisierte Multisubstanz-Efflux-Pumpe P-Glykoprotein (P-gp). Deshalb kann die Resorption und die darauf folgende Elimination von Sirolimus von Substanzen beeinflusst werden, die auf diese Proteine einwirken. CYP3A4-Inhibitoren (wie Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) verringern den Sirolimus-Metabolismus und erhöhen die Sirolimus-Spiegel. CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin oder Rifabutin) erhöhen den Sirolimus-Metabolismus und senken die Sirolimus-Spiegel. Es wird nicht empfohlen, Sirolimus gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Rifampicin (CYP3A4-Induktor)

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Rapamune Lösung zum Einnehmen führte die Verabreichung mehrerer Dosen von Rifampicin zu einer Erniedrigung der Sirolimus-Vollblutkonzentration. Rifampicin steigerte die Sirolimus-Clearance ca. um das 5,5-Fache und verminderte AUC und  $C_{max}$  um etwa 82 % bzw. 71 %. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus und Rifampicin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Ketoconazol (CYP3A4-Inhibitor)

Die wiederholte Gabe von Ketoconazol beeinflusste signifikant die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption sowie die Sirolimus-Exposition von Rapamune Lösung zum Einnehmen. Dies zeigen die Erhöhungen der Sirolimus- $C_{max}$ -,  $t_{max}$ - und -AUC-Werte auf das 4,4-Fache, 1,4-Fache bzw. 10,9-Fache. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus und Ketoconazol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Voriconazol (CYP3A4-Inhibitor)

Es wurde berichtet, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Sirolimus (2 mg einmalige Dosis) mit wiederholter oraler Gabe von Voriconazol (400 mg alle 12 Stunden für 1 Tag, dann 100 mg alle 12 Stunden für 8 Tage) bei gesunden Probanden sich die Sirolimus-Werte für  $C_{max}$  und AUC im Durchschnitt um das 7- bzw. 11-Fache erhöhten. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus und Voriconazol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Diltiazem (CYP3A4-Inhibitor)

Die gleichzeitige orale Gabe von 10 mg Rapamune Lösung zum Einnehmen und 120 mg Diltiazem beeinflusste signifikant die Bioverfügbarkeit von Sirolimus. Die Sirolimus- $C_{max}$ -,  $t_{max}$ - und -AUC-Werte waren um das 1,4-Fache, 1,3-Fache bzw. 1,6-Fache erhöht. Sirolimus hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Diltiazem oder seinen Metaboliten Desacetyldiltiazem und Desmethyldiltiazem. Wird Diltiazem angewendet, sollten die Sirolimus-Blutspiegel überwacht werden; evtl. ist eine Dosisanpassung notwendig.

##### Verapamil (CYP3A4-Inhibitor)

Die wiederholte Gabe von Verapamil und Sirolimus Lösung zum Einnehmen beeinflusste die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption beider Arzneimittel signifikant. Die Vollblut-Sirolimus- $C_{max}$ -,  $t_{max}$ - und -AUC waren um das 2,3-Fache, 1,1-Fache bzw. 2,2-Fache erhöht. Die Plasma-S (-)-Verapamil- $C_{max}$ - und -AUC-Werte waren beide um das 1,5-Fache erhöht und der  $t_{max}$ -Wert um 24 % vermindert. Die Sirolimus-Spiegel sollten überwacht werden, und eine angemessene Dosisreduktion beider Arzneimittel sollte erwogen werden.

### Erythromycin (CYP3A4-Inhibitor)

Die wiederholte Gabe von Erythromycin und Sirolimus Lösung zum Einnehmen erhöhte die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption beider Arzneimittel signifikant. Die Vollblut-Sirolimus- $C_{max}$ ,  $t_{max}$  und -AUC waren um das 4,4-, 1,4- bzw. 4,2-Fache erhöht. Die  $C_{max}$ -,  $t_{max}$ - und AUC-Werte von Erythromycin-Base im Plasma waren um das 1,6-, 1,3- bzw. 1,7-Fache erhöht. Die Sirolimus-Spiegel sollten überwacht werden, und eine angemessene Dosisreduktion beider Arzneimittel sollte erwogen werden.

### Ciclosporin (CYP3A4-Substrat)

Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Sirolimus wurden durch Ciclosporin A (CsA) signifikant erhöht. Die Gabe von Sirolimus (5 mg), die zusammen mit sowie 2 Stunden (5 mg) bzw. 4 Stunden (10 mg) nach CsA (300 mg) erfolgte, führte zu einer Erhöhung der Sirolimus-AUC um ca. 183 %, 141 % bzw. 80 %. CsA bewirkte auch eine Erhöhung der  $C_{max}$  und  $t_{max}$  von Sirolimus. Wenn die Sirolimus-Gabe 2 Stunden vor der CsA-Verabreichung erfolgte, wurden  $C_{max}$  und AUC von Sirolimus nicht beeinflusst. Bei gesunden Probanden beeinflusste eine Einzeldosis von Sirolimus die Pharmakokinetik von Ciclosporin (Mikroemulsion) nicht, wenn sie entweder zusammen mit Ciclosporin oder in einem 4-stündigen Abstand eingenommen wurde. Es wird empfohlen, Rapamune 4 Stunden nach Ciclosporin (Mikroemulsion) einzunehmen.

### Orale Kontrazeptiva

Zwischen Rapamune Lösung zum Einnehmen und 0,3 mg Norgestrel/0,03 mg Ethinylestradiol wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktion beobachtet. Obwohl die Ergebnisse einer Interaktionsstudie mit einer Einmaldosis eines oralen Kontrazeptivums auf das Fehlen einer pharmakokinetischen Interaktion hindeuten, kann auf Basis dieser Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, dass sich während einer Langzeitbehandlung mit Rapamune möglicherweise die pharmakokinetischen Eigenschaften ändern, die dann unter Umständen die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva beeinträchtigen.

### Andere mögliche Wechselwirkungen

Inhibitoren von CYP3A4 können den Sirolimus-Metabolismus verringern und die Sirolimus-Blutspiegel erhöhen. Solche Inhibitoren umfassen bestimmte Antimykotika (z. B. Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol), bestimmte Antibiotika (z. B. Troleandomycin, Telithromycin, Clarithromycin), bestimmte Proteasehemmer (z. B. Ritonavir, Indinavir, Boceprevir, Telaprevir), Nicardipin, Bromocriptin, Cimetidin und Danazol.

Induktoren von CYP3A4 können den Sirolimus-Metabolismus erhöhen und die Sirolimus-Blutspiegel senken (z. B. Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin).

Obwohl Sirolimus *in vitro* das humane mikrosomale Cytochrom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5 der Leber hemmt, ist nicht zu erwarten, dass der Wirkstoff die Aktivität dieser Isoenzyme *in vivo* hemmt, da die für die Inhibition notwendigen Sirolimus-Konzentrationen wesentlich höher sind als diejenigen bei Patienten, die therapeutische Dosen von Rapamune erhalten. Inhibitoren von P-gp können den Sirolimus-Efflux aus den Intestinalzellen senken und die Sirolimus-Blutspiegel erhöhen.

Grapefruitsaft beeinflusst den CYP3A4-vermittelten Metabolismus und sollte daher vermieden werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen können bei Prokinetika wie Cisaprid und Metoclopramid beobachtet werden.

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Sirolimus und irgendeiner der folgenden Substanzen beobachtet: Aciclovir, Atorvastatin, Digoxin, Glibenclamid, Methylprednisolon, Nifedipin, Prednisolon und Trimethoprim/ Sulfamethoxazol.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Während der Rapamune-Therapie sowie für 12 Wochen nach der Behandlung muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzt Daten zur Anwendung von Sirolimus bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Rapamune darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Während der Rapamune-Therapie sowie für 12 Wochen nach der Behandlung muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

### Stillzeit

Nach Anwendung von radioaktiv markiertem Sirolimus wird Radioaktivität in die Milch von lactierenden Ratten ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Sirolimus beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des möglichen Auftretens von Nebenwirkungen durch Sirolimus bei gestillten Kindern sollte das Stillen während der Behandlung mit Rapamune unterbrochen werden.

### Fertilität

Bei einigen mit Rapamune behandelten Patienten wurden Veränderungen im Spermogramm beobachtet, die in den meisten Fällen nach Absetzen von Rapamune reversibel waren (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Rapamune hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Nebenwirkungen bei Anwendung zur Prophylaxe der Organabstoßung nach Nierentransplantation

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (treten bei > 10 % der Patienten auf) sind Thrombozytopenie, Anämie, Fieber, Hypertonie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Harnwegsinfektionen, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie, Bauchschmerzen, Lymphozele, periphere Ödeme, Arthralgie, Akne, Diarrhoe, Schmerz, Verstopfung, Übelkeit, Kopfschmerz, erhöhtes Serumkreatinin und erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH) im Blut.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen kann mit ansteigendem Sirolimus-Talspiegel zunehmen.

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Beobachtungen aus klinischen Studien sowie auf Berichten nach Markteinführung.

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen unter den Überschriften für die Häufigkeitsangabe (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion zu erwarten ist) aufgelistet. Dabei werden folgende Kategorien verwendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Mehrheit der Patienten wurde im Rahmen einer immunsuppressiven Behandlung mit Rapamune in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt.

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis &lt; 1/10)</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math> bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10.000</math> bis &lt; 1/1.000)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfüg- baren Daten nicht abschätz- bar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie, Pilzinfektion, virale Infektion, bakterielle Infektion, Herpes- simplex- Infektion, Harnwegs- infekt	Sepsis, Pyelonephritis, Zytomegalie- Virusinfektion, Herpes zoster, ausgelöst durch das Varizella- Zoster-Virus	<i>Clostridium- difficile</i> - Kolitis, myko- bakterielle Infektion (einschließlich Tuberkulose), Epstein-Barr- Virusinfektion		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Nicht- Melanom- Hautkrebs*	Lymphome*, malignes Melanom*, lympho- proliferative Erkrankung nach Transplanta- tion		Kutanes neuroendo- krines Karzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombo- zytopenie, Anämie, Leukopenie	hämolytisch- urämisches Syndrom, Neutropenie	Panzytopenie, thrombotische thrombozyto- penische Purpura		

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig (≥ 1/10)</b>	<b>Häufig (≥ 1/100 bis &lt; 1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (≥ 1/10.000 bis &lt; 1/1.000)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfü- baren Daten nicht abschätz- bar)</b>
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödemem, ana- phylaktischer und anaphylaktoider Reaktion)			
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hypokaliämie, Hypophosphatä- mie, Hyper- lipidämie (einschließlich Hyper- cholesterin- ämie), Hyper- glykämie, Hyper- triglyzeridämie, Diabetes mellitus				
Erkrankungen des Nerven- systems	Kopfschmerz				posteriores reversibles Enzephalo- pathie- Syndrom
Herz- erkrankungen	Tachykardie	Perikardergüsse			
Gefäß- erkrankungen	Lymphozele, Hypertonie	Venen- thrombose (einschließlich tiefe Venen- thrombose)	Lymphödeme		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenembolie, Pneumonitis*, Pleuraerguss, Epistaxis	Lungen- blutung	Alveolar- proteinose	
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Bauch- schmerzen, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit	Pankreatitis, Stomatitis, Aszites			
Leber- und Gallenerkrank	Anormale Leber-		Leberversagen*		

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig (≥ 1/10)</b>	<b>Häufig (≥ 1/100 bis &lt; 1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (≥ 1/10.000 bis &lt; 1/1.000)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfü- baren Daten nicht abschätz- bar)</b>
ungen	funktionstests (einschließlich erhöhter Alaninamino- transferase [ALT] und erhöhter Aspartat- amino- transferase [AST])				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Ausschlag, Akne		Dermatitis exfoliativa	Hyper- sensitivitäts- vaskulitis	
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgie	Osteonekrose			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie		nephrotisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), fokal- segmentale Glomerulo- sklerose*		
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Menstruations- störungen (einschließlich Amenorrhoe und Menorrhagie)	Ovarialzysten			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Ödeme, periphere Ödeme, Fieber, Schmerz, Wundheilungs- störungen*				
Untersuchun- gen	erhöhte Lactat- dehydrogenase (LDH), erhöhtes Serum- kreatinin				

\*siehe Abschnitt unten.

## Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Die Immunsuppression erhöht die Anfälligkeit, Lymphome oder andere bösartige Neubildungen, vor allem der Haut, zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über Fälle von BK-Virus-Nephropathie sowie Fälle von JC-Virus-assoziiertes progressiv multifokales Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten, die mit Immunsuppressiva einschließlich Rapamune behandelt wurden, berichtet.

Über Leberschädigungen wurde berichtet. Das Risiko hierfür kann mit ansteigendem Sirolimus-Talspiegel zunehmen. In seltenen Fällen wurde von tödlich verlaufenden Lebernekrosen berichtet, die mit erhöhten Sirolimus-Talspiegeln einhergingen.

Bei Patienten unter immunsuppressiver Behandlung mit Rapamune sind Fälle interstitieller Lungenerkrankung aufgetreten (einschließlich Pneumonitis und selten BOOP [bronchiolitis obliterans organising pneumonia] sowie pulmonale Fibrose), einige mit tödlichem Ausgang, wobei eine infektiöse Genese ausgeschlossen wurde. In einigen Fällen heilte die interstitielle Lungenerkrankung nach Absetzen oder Dosisreduktion von Rapamune aus. Das Risiko für dieses Erkrankungsbild ist möglicherweise mit steigenden Sirolimus-Talspiegeln erhöht.

Über Wundheilungsstörungen einschließlich Fasziendehiszenz, Narbenhernie und Anastomoseninsuffizienz (beispielsweise im Bereich der Wunde, der Gefäße, der Luftwege, der Ureter und der Gallenwege) nach Transplantationsoperationen wurde berichtet.

Bei einigen mit Rapamune behandelten Patienten wurden Veränderungen im Spermogramm beobachtet, die in den meisten Fällen nach Absetzen von Rapamune reversibel waren (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion kann Sirolimus die Wiederaufnahme der Nierenfunktion verzögern.

Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus mit einem Calcineurin-Inhibitor kann das Risiko für Calcineurin-Inhibitor-induziertes HUS/ TTP/ TMA erhöhen.

Über fokale-segmentale Glomerulosklerose wurde berichtet.

Bei mit Rapamune behandelten Patienten wurde ferner über Flüssigkeitsansammlungen, einschließlich peripherer Ödeme, Lymphödem, Pleuraerguss und Perikardergüsse (einschließlich hämodynamisch relevanter Ergüsse bei Kindern und Erwachsenen), berichtet.

In einer Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Sirolimus (Zielspiegel: 12 bis 20 ng/ml) in der Erhaltungstherapie nierentransplantierten Patienten wurde der Einschluss in die Studie in der Subgruppe von Patienten (n = 90) gestoppt, deren glomeruläre Filtrationsrate einen Ausgangswert von weniger als 40 ml/min aufwies (siehe Abschnitt 5.1). Im Sirolimus-Behandlungsarm (n = 60; durchschnittliche Zeit nach Transplantation: 36 Monate) bestand eine höhere Rate schwerwiegender Nebenwirkungen einschließlich Pneumonie, akuter Abstoßung, Transplantatverlust und Tod.

Es wurde über Ovarialzysten und Menstruationsstörungen (einschließlich Amenorrhoe und Menorrhagie) berichtet. Patientinnen mit symptomatischen Ovarialzysten sollten zur weiteren Untersuchung überwiesen werden. Die Inzidenz von Ovarialzysten kann bei prämenopausalen Frauen höher als bei postmenopausalen Frauen sein. In einigen Fällen bildeten sich die Ovarialzysten und die Menstruationsstörungen nach Absetzen von Rapamune zurück.

## Kinder und Jugendliche

Kontrollierte klinische Studien mit einer Dosis, die vergleichbar ist mit derjenigen, welche gegenwärtig zur Anwendung von Rapamune bei Erwachsenen angezeigt ist, wurden bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren) nicht durchgeführt.

Die Sicherheit wurde in einer kontrollierten klinischen Studie untersucht, in die nierentransplantierte Patienten im Alter von unter 18 Jahren mit als hoch eingeschätztem immunologischen Risiko, definiert als Vorgeschichte mit einer oder mehreren Episoden einer akuten Abstoßung eines allogenen Transplantats und/ oder dem Auftreten einer chronischen Transplantatnephropathie in einem Nierenbiopsat, aufgenommen wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Rapamune in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren und Kortikosteroiden war mit einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, Serumlipidanomalien (einschließlich, aber nicht begrenzt auf erhöhte Serumtriglyzeride und Gesamtcholesterin) sowie Harnwegsinfektionen verbunden. Das untersuchte Behandlungsschema (kontinuierliche Anwendung von Rapamune in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor) ist für erwachsene oder pädiatrische Patienten nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.1).

In einer weiteren Studie mit nierentransplantierten Patienten im Alter von 20 Jahren und darunter, die dazu vorgesehen war, die Sicherheit eines stufenweisen Absetzens von Kortikosteroiden (6 Monate nach Transplantation beginnend) aus einem bei der Transplantation begonnenen immunsuppressiven Schema zu untersuchen, welches eine Immunsuppression mit Sirolimus sowie mit einem Calcineurin-Inhibitor in jeweils nicht reduzierter Dosis in Kombination mit einer Basiliximab-Induktion beinhaltete, wurde bei 274 eingeschlossenen Patienten berichtet, dass 19 (6,9 %) ein Post-Transplantations-Lymphom (PTLD) entwickelten. Von 89 vor Transplantation als Epstein-Barr-Virus (EBV)-seronegativ bekannten Patienten wurde bei 13 (15,6 %) die Entwicklung eines PTLD berichtet. Alle Patienten, die ein PTLD entwickelten, waren im Alter von unter 18 Jahren.

Es liegen nur unzureichende Erfahrungen für eine Empfehlung zur Anwendung von Rapamune bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe Abschnitt 4.2).

## Nebenwirkungen bei Patienten mit S-LAM

Die Sicherheit wurde in einer kontrollierten Studie an 89 Patienten mit LAM bewertet, davon 81 Patienten mit S-LAM von denen 42 mit Rapamune behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die bei Patienten mit S-LAM beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil des Arzneimittels für die Indikation Prophylaxe der Organabstoßung nach Nierentransplantation überein. Hinzu kam die Nebenwirkung Gewichtsabnahme, die in der Studie mit höherer Inzidenz unter Rapamune im Vergleich zu Placebo beobachtet wurde (häufig, 9,5 %, vs. häufig, 2,6 %).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Zurzeit gibt es nur beschränkte Erfahrungen zur Überdosierung. Bei einem Patienten trat nach versehentlicher Einnahme von 150 mg Rapamune eine Episode von Vorhofflimmern auf. Im Allgemeinen entsprechen die Nebenwirkungen bei Überdosierung denjenigen, die im Abschnitt 4.8 aufgeführt sind. Allgemeine notfallmedizinische Maßnahmen sollten bei jedem Fall von Überdosierung eingeleitet werden. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit von Rapamune und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaprotein ist anzunehmen, dass Rapamune nicht in nennenswertem Ausmaß dialysierbar ist.



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA10.

Sirolimus hemmt eine durch die meisten Stimuli ausgelöste T-Zell-Aktivierung, indem es die calciumabhängige und die calciumunabhängige intrazelluläre Signaltransduktion blockiert. Studien zeigten, dass seine Wirkungen durch einen Mechanismus ausgelöst werden, der anders ist als der von Ciclosporin, Tacrolimus und anderen immunsuppressiven Substanzen. Experimentelle Befunde lassen vermuten, dass Sirolimus an das spezifische zytosolische Protein FKPB-12 bindet und dass der FKPB-12-Sirolimus-Komplex die Aktivierung des mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), einer essenziellen Kinase für den Ablauf des Zellzyklus, hemmt. Die Hemmung von mTOR führt zu einer Blockade von mehreren spezifischen Signaltransduktionspfaden. Das Nettoergebnis besteht in der zur Immunsuppression führenden Hemmung der Lymphozytenaktivierung.

Bei Tieren hat Sirolimus eine direkte Wirkung auf die T- und B-Zell-Aktivierung, wodurch immunologisch vermittelte Reaktionen, wie z. B. die Abstoßung eines allogenen Transplantats, unterdrückt werden.

Bei LAM kommt es zu einer überschießenden Wucherung glatter Muskelzellen im Lungengewebe, die inaktivierende Mutationen des Gens für die tuberöse Sklerose (TSC, Tuberous Sclerosis Complex) tragen (sogenannte LAM-Zellen). Durch den Funktionsverlust des TSC-Gens wird die mTOR-Signalkaskade aktiviert, mit nachfolgender Zellproliferation und Freisetzung lymphangiogener Wachstumsfaktoren. Sirolimus hemmt die aktivierte mTOR-Signalkaskade und somit die Proliferation von LAM-Zellen.

#### Klinische Studien

##### Prophylaxe der Organabstoßung

Patienten mit einem geringen bis mäßig erhöhten immunologischen Risiko wurden in Phase-III-Studien untersucht, in denen Ciclosporin abgesetzt und Rapamune zur Erhaltungstherapie eingesetzt wurde und die nierentransplantierte Patienten mit Transplantaten von hirntoten Spendern oder von Lebendspendern einschlossen. Des Weiteren wurden re-transplantierte Empfänger eingeschlossen, deren vorheriges Transplantat mindestens 6 Monate nach der Transplantation überlebt hatte. Ciclosporin wurde nicht abgesetzt: bei Patienten, die akute Abstoßungsreaktionen vom Banff-Grad 3 entwickelten, die dialysepflichtig waren, einen Serumkreatinin-Wert über 400 µmol/l oder eine nicht adäquate Nierenfunktion aufwiesen, um den Ciclosporin-Entzug zu unterstützen. Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko für einen Transplantatverlust wurden nicht in ausreichender Zahl in Rapamune-Studien untersucht, in denen Ciclosporin abgesetzt und Rapamune zur Erhaltungstherapie eingesetzt wurde; daher kann bei solchen Patienten dieses Behandlungsschema nicht empfohlen werden.

Nach 12, 24 und 36 Monaten war das Transplantat- und Patientenüberleben in beiden Gruppen vergleichbar. Nach 48 Monaten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied beim Transplantatüberleben zugunsten der Behandlungsgruppe, in der Rapamune nach Absetzen von Ciclosporin verabreicht wurde, im Vergleich zu derjenigen Gruppe, in der Rapamune mit Ciclosporin angewendet wurde (einschließlich und ausschließlich derer, die nicht nachverfolgt werden konnten). Eine signifikant höhere biopsiebestätigte Abstoßungsrate in der Ciclosporin-Eliminierungsgruppe im Vergleich zu der mit Ciclosporin weiterbehandelten Gruppe (9,8 % vs. 4,2 %) wurde in der Zeit bis 12 Monate nach Randomisierung festgestellt. Danach war der Unterschied in beiden Gruppen nicht signifikant.

Die durchschnittliche berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) war nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten signifikant höher bei Patienten, die nach Absetzen von Ciclosporin Rapamune erhielten,

als bei denen, die Rapamune zusammen mit Ciclosporin erhielten. Aufgrund der Auswertung der Daten nach 36 Monaten und darüber hinaus, die einen zunehmenden Unterschied beim Transplantatüberleben und der Nierenfunktion sowie einen signifikant niedrigeren Blutdruck in der Ciclosporin-Eliminierungsgruppe ergaben, wurde entschieden, die Behandlungsgruppe, in der Rapamune mit Ciclosporin verabreicht wurde, nicht weiterzuführen. Nach 60 Monaten war das Auftreten von malignen Erkrankungen, die nicht die Haut betrafen, in der Patientengruppe, die weiterhin Ciclosporin erhielt, signifikant höher im Vergleich zu der, in der Ciclosporin abgesetzt wurde (8,4 % vs. 3,8 %). Die durchschnittliche Zeit bis zum ersten Auftreten von Hautkarzinomen war signifikant verlängert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Rapamune in der Erhaltungstherapie nierentransplantierte Patienten (6 bis 120 Monate nach Transplantation) wurden in einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie bewertet, wobei eine Stratifizierung nach der berechneten GFR bei Studienbeginn erfolgte (20 bis 40 ml/min vs. über 40 ml/min). Die gleichzeitig verabreichten Immunsuppressiva schlossen Mycophenolatmofetil, Azathioprin und Kortikosteroide mit ein. Der Einschluss von Patienten in die Subgruppe mit einer berechneten Ausgangs-GFR von weniger als 40 ml/min wurde aufgrund des Ungleichgewichts bei sicherheitsrelevanten Ereignissen gestoppt (siehe Abschnitt 4.8).

In der Patientengruppe mit einer berechneten Ausgangs-GFR von mehr als 40 ml/min ergab sich insgesamt keine Verbesserung der Nierenfunktion. Die Raten der akuten Abstoßung, des Transplantatverlusts und der Todesfälle waren nach 1 bzw. 2 Jahren vergleichbar. Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen traten häufiger innerhalb der ersten 6 Monate nach einer Umstellung auf Rapamune auf. In der Subgruppe von Patienten mit berechneter Ausgangs-GFR von mehr als 40 ml/min waren die durchschnittlichen und medianen Proteinwerte im Urin im Verhältnis zum Kreatinin nach 24 Monaten signifikant höher bei den Patienten, die auf Rapamune umgestellt wurden, als bei den Patienten, die weiterhin Calcineurin-Inhibitoren erhielten (siehe Abschnitt 4.4). Fälle von neu aufgetretenem nephrotischen Syndrom wurden ebenfalls gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach 2 Jahren war die Rate der nicht melanomartigen malignen Hauterkrankungen in der Patientengruppe, die auf Rapamune umgestellt wurde, im Vergleich zu der, die weiterhin Calcineurin-Inhibitoren erhielt, signifikant geringer (1,8 % bzw. 6,9 %). In der Subgruppe von Patienten mit einem Ausgangswert der GFR von mehr als 40 ml/min und einer normalen Proteinausscheidung im Urin war die berechnete GFR nach 1 bzw. 2 Jahren bei denjenigen Patienten höher, die auf Rapamune umgestellt wurden, als bei den entsprechenden Patienten, die weiterhin Calcineurin-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie erhielten. Die Raten der akuten Abstoßung, des Transplantatverlusts und der Todesfälle waren vergleichbar, wobei jedoch die Proteinausscheidung im Urin in der Subgruppe von Patienten, die Rapamune erhielten, erhöht war.

In einer offenen, randomisierten, multizentrischen Vergleichsstudie, in der nierentransplantierte Patienten entweder 3 bis 5 Monate nach der Transplantation von Tacrolimus auf Sirolimus umgestellt oder weiter mit Tacrolimus behandelt wurden, war nach 2 Jahren kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Nierenfunktion feststellbar. In der auf Sirolimus umgestellten Gruppe kam es im Vergleich zur Tacrolimus-Gruppe zu mehr unerwünschten Ereignissen (99,2 % vs. 91,1 %,  $p = 0,002^*$ ) und mehr Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (26,7 % vs. 4,1 %,  $p < 0,001^*$ ). Die Inzidenz biopsiebestätigter akuter Abstoßungsreaktionen war bei Patienten in der Sirolimus-Gruppe (11, 8,4 %) nach 2 Jahren höher ( $p = 0,020^*$ ) als in der Tacrolimus-Gruppe (2, 1,6 %). Die meisten Abstoßungsreaktionen in der Sirolimus-Gruppe waren leichtgradig (8 von 9 [89 %] T-Zell-vermittelte BCAR, 2 von 4 [50 %] Antikörper-vermittelte BCAR). Patienten mit sowohl Antikörper- als auch T-Zell-vermittelter Abstoßungsreaktion in derselben Biopsieprobe wurden für beide Kategorien gezählt. Bei den auf Sirolimus umgestellten Patienten wurde häufiger neu auftretender Diabetes mellitus festgestellt (18,3 % vs. 5,6 %,  $p = 0,025^*$ ), definiert als  $\geq 30$  Tage kontinuierliche oder mindestens 25 Tage ununterbrochene (ohne Pause) Verwendung beliebiger Antidiabetika nach der Randomisierung sowie Nüchternblutglukose  $\geq 126$  mg/dl oder Nicht-Nüchternblutglukose  $\geq 200$  mg/dl nach der Randomisierung. In der Sirolimus-Gruppe kam es seltener zu Plattenepithelkarzinomen der Haut (0 % vs. 4,9 %). \*Hinweis: die p-Werte wurden für Mehrfachtests nicht kontrolliert.

In zwei multizentrischen klinischen Studien wiesen nierentransplantierte *De-novo*-Patienten, die mit Sirolimus, Mycophenolatmofetil (MMF), Kortikosteroiden und einem IL-2-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, eine signifikant höhere akute Abstoßungsrate und eine zahlenmäßig höhere Todesrate im Vergleich zu den Patienten auf, die mit einem Calcineurin-Inhibitor, MMF, Kortikosteroiden und einem IL-2-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Die Nierenfunktion war in den *De-novo*-Sirolimus-Behandlungsarmen ohne Calcineurin-Inhibitor nicht besser. In einer der Studien wurde ein verkürztes Dosierungsschema von Daclizumab angewendet.

In einer randomisierten vergleichenden Untersuchung von Ramipril versus Placebo hinsichtlich der Prävention von Proteinurie bei nierentransplantierten Patienten, die von Calcineurin-Inhibitoren auf Sirolimus umgestellt wurden, wurde im Verlauf von 52 Wochen ein Unterschied in der Anzahl der Patienten mit BCAR beobachtet [13 (9,5 %) bzw. 5 (3,2 %);  $p = 0,073$ ]. Patienten, die zunächst mit Ramipril 10 mg behandelt wurden, hatten eine höhere BCAR-Rate (15 %) als Patienten, die zunächst mit Ramipril 5 mg (5 %) behandelt wurden. Die meisten Abstoßungsreaktionen traten in den ersten 6 Monaten nach der Umstellung auf und wiesen einen geringen Schweregrad auf; während der Studie wurden keine Transplantatverluste berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Patienten mit sporadischer Lymphangioliomyomatose (S-LAM)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rapamune zur Behandlung von S-LAM wurden in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie untersucht, in der Rapamune (Dosisanpassung auf 5 bis 15 ng/ml) über einen 12-monatigen Behandlungszeitraum mit Placebo verglichen wurde, gefolgt von einer 12-monatigen Beobachtungsphase bei Patienten mit TSC-LAM oder S-LAM. In 13 Prüfzentren in den USA, Kanada und Japan wurden 89 Patienten in die Studie aufgenommen, davon 81 Patienten mit S-LAM. Von den Patienten mit S-LAM wurden 39 auf Placebo und 42 auf Rapamune randomisiert. Wichtigstes Einschlusskriterium war eine Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ , forced expiratory volume in 1 second) nach Bronchodilatation von  $\leq 70$  % des Sollwerts während des Baseline-Termins. In die Studie aufgenommene Patienten mit S-LAM wiesen eine mäßig fortgeschrittene Lungenerkrankung auf, mit einer  $FEV_1$  zu Baseline von  $49,2 \pm 13,6$  % (Mittelwert  $\pm$  SD) des Sollwerts. Primärer Endpunkt der Studie war der Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Rate der  $FEV_1$ -Veränderung (Steigung der Kurve). Während der Behandlungsphase bei Patienten mit S-LAM betrug die Steigung für die  $FEV_1$  (Mittelwert  $\pm$  SE) in der Placebo-Gruppe  $-12 \pm 2$  ml pro Monat und in der Rapamune-Gruppe  $0,3 \pm 2$  ml pro Monat ( $p < 0,001$ ). Die absolute Differenz zwischen den Gruppen in Bezug auf die mittlere Veränderung der  $FEV_1$  während der Behandlungsphase betrug 152 ml bzw. etwa 11 % der mittleren  $FEV_1$  bei der Aufnahme in die Studie.

Im Vergleich zur Placebo-Gruppe gab es in der Sirolimus-Gruppe bei Patienten mit S-LAM eine Verbesserung von Baseline bis Monat 12 in Bezug auf die Messwerte für die forcierte Vitalkapazität ( $-12 \pm 3$  vs.  $7 \pm 3$  ml pro Monat,  $p < 0,001$ ), VEGF-D im Serum (vascular endothelial growth factor D,  $-8,6 \pm 15,2$  vs.  $-85,3 \pm 14,2$  pg/ml pro Monat,  $p < 0,001$ ), und Lebensqualität (Score auf der Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL]:  $-0,3 \pm 0,2$  vs.  $0,4 \pm 0,2$  pro Monat,  $p = 0,022$ ) und funktionelle Leistungsfähigkeit ( $-0,009 \pm 0,005$  vs.  $0,004 \pm 0,004$  pro Monat,  $p = 0,044$ ). Im untersuchten Zeitraum wurde bei Patienten mit S-LAM keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen festgestellt in Bezug auf funktionelle Residualkapazität, 6-Minuten-Gehtest, Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid und Score für das allgemeine Wohlbefinden.

#### Kinder und Jugendliche

Rapamune wurde in einer 36-monatigen kontrollierten klinischen Studie untersucht, in die nierentransplantierte Patienten im Alter von unter 18 Jahren mit einem als hoch eingeschätzten immunologischen Risiko, definiert als Vorgeschichte mit einer oder mehreren Episoden einer akuten Abstoßung eines allogenen Transplantats und/ oder Auftreten einer chronischen Transplantatnephropathie in einem Nierenbiopsat, eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder Rapamune (Sirolimus-Zielkonzentrationen: 5 bis 15 ng/ml) in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor und Kortikosteroiden oder eine Calcineurin-Inhibitor-basierte

Immunsuppression ohne Rapamune. In der Rapamune-Gruppe konnte eine Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich des erstmaligen Auftretens einer bioptisch bestätigten akuten Abstoßungsreaktion, Transplantatverlust oder Tod nicht gezeigt werden. In jeder Gruppe trat ein Todesfall auf. Die Anwendung von Rapamune in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren und Kortikosteroiden war mit einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, Serumlipidanomalien (einschließlich, aber nicht begrenzt auf erhöhte Serumtriglyzeride und Gesamtcholesterin) sowie Harnwegsinfektionen verbunden (siehe Abschnitt 4.8).

Ein inakzeptabel häufiges Auftreten von PTLD wurde in einer pädiatrischen klinischen Transplantationsstudie beobachtet, wenn Kindern und Jugendlichen Sirolimus in nicht reduzierter Dosis zusätzlich zu Calcineurin-Inhibitoren in nicht reduzierter Dosis mit Basiliximab und Kortikosteroiden gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8).

In einer retrospektiven Überprüfung der hepatischen Venenverschlusskrankheit (VOD) bei Patienten, die eine myeloablative Stammzelltransplantation in Verbindung mit Cyclophosphamid und einer Ganzkörperbestrahlung erhalten hatten, wurde bei mit Rapamune behandelten Patienten eine erhöhte Inzidenz der Lebervenenverschlusskrankheit beobachtet, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Lösung zum Einnehmen

Nach Anwendung der Rapamune Lösung zum Einnehmen wird Sirolimus schnell resorbiert, wobei die Zeit bis zur maximalen Konzentration nach Einnahme einer Einzeldosis bei gesunden Probanden etwa 1 Stunde und nach Anwendung oraler Mehrfachdosen bei stabilen nierentransplantierten Patienten etwa 2 Stunden beträgt. Die systemische Verfügbarkeit von Sirolimus in Kombination mit gleichzeitig angewendetem Ciclosporin (Sandimmun) beträgt etwa 14 %. Bei wiederholter Anwendung ist die mittlere Sirolimus-Konzentration im Blut ungefähr um das 3-Fache erhöht. Für stabile nierentransplantierte Patienten betrug die terminale Halbwertszeit nach mehrfacher oraler Anwendung  $62 \pm 16$  Stunden. Die effektive Halbwertszeit ist jedoch kürzer, und die mittleren Konzentrationen im Steady State wurden nach 5 bis 7 Tagen erreicht. Das Blut-Plasma-Verhältnis (B/P) von 36 zeigt, dass Sirolimus stark in feste Blutbestandteile übergeht.

Bei Sirolimus handelt es sich um ein Substrat sowohl für Cytochrom P450 IIIA4 (CYP3A4) als auch für das P-Glykoprotein. Sirolimus wird in beträchtlichem Ausmaß über O-Demethylierung und/ oder Hydroxylierung metabolisiert. Sieben Hauptmetaboliten, einschließlich Hydroxyl-, Demethyl- und Hydroxydemethyl-Sirolimus, können im Vollblut identifiziert werden. Sirolimus ist der Hauptbestandteil in menschlichem Vollblut und bewirkt mehr als 90 % der immunsuppressiven Aktivität. Nach einer Einzelgabe von [ $^{14}$ C]-Sirolimus an gesunde Probanden wurde der größte Teil (91,1 %) der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden, und nur ein kleiner Teil (2,2 %) wurde mit dem Urin ausgeschieden.

Klinische Studien mit Rapamune schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten über 65 Jahren ein, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob diese anders reagieren als jüngere Patienten. Die an 35 nierentransplantierten Patienten im Alter von über 65 Jahren beobachteten Sirolimus-Talspiegel waren mit denjenigen Erwachsener zwischen 18 und 65 Jahren (n = 822) vergleichbar.

Bei pädiatrischen Dialysepatienten (30- bis 50%ige Reduktion der glomerulären Filtrationsrate) zwischen 5 und 11 Jahren bzw. 12 und 18 Jahren war die mittlere auf das Körpergewicht normalisierte CL/F bei jüngeren pädiatrischen Patienten größer (580 ml/h/kg) als bei älteren pädiatrischen Patienten (450 ml/h/kg) im Vergleich zu Erwachsenen (287 ml/h/kg). Die Individuen innerhalb der Altersgruppen zeigten eine hohe Variabilität.

Die Sirolimus-Konzentrationen wurden in konzentrationskontrollierten Studien mit pädiatrischen nierentransplantierten Patienten, welche außerdem Ciclosporin und Kortikosteroide erhielten, gemessen. Das Ziel für die Talspiegelkonzentrationen betrug 10 bis 20 ng/ml. Im Steady State

erhielten 8 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mittlere Dosen  $\pm$  Standardabweichung von  $1,75 \pm 0,71$  mg/Tag ( $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm 0,43$  mg/m<sup>2</sup>), während 14 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren mittlere Dosen  $\pm$  Standardabweichung von  $2,79 \pm 1,25$  mg/Tag ( $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>) erhielten. Die jüngeren Kinder hatten eine höhere auf das Körpergewicht normalisierte CL/F (214 ml/h/kg) im Vergleich zu Jugendlichen (136 ml/h/kg). Diese Daten deuten darauf hin, dass jüngere Kinder eventuell höhere körperlsgewichtsadjustierte Dosen als Jugendliche und Erwachsene benötigen, um ähnliche Zielkonzentrationen zu erreichen. Die Entwicklung solcher speziellen Dosierungsempfehlungen für Kinder bedarf jedoch noch weiterer Daten, um definitiv bestätigt zu werden.

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) waren die Mittelwerte für die Sirolimus-AUC und  $-t_{1/2}$  im Vergleich zu normalen, gesunden Probanden um 61 % bzw. um 43 % erhöht und die CL/F um 33 % erniedrigt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) waren die Mittelwerte für die Sirolimus-AUC und  $-t_{1/2}$  im Vergleich zu normalen, gesunden Probanden um 210 % bzw. um 170 % erhöht und die CL/F um 67 % erniedrigt. Die bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen beobachteten längeren Halbwertszeiten verzögern das Erreichen des Steady State.

#### Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Sirolimus waren in den verschiedenen Populationen mit Nierenfunktionen von „normal“ bis „nicht mehr vorhanden“ (Dialysepatienten) ähnlich.

#### Lymphangioliomyomatose (LAM)

In einer klinischen Studie an Patienten mit LAM lag die mediane Vollblut-Talspiegelkonzentration von Sirolimus nach 3 Wochen Behandlung mit Sirolimus-Tabletten mit einer Dosis von 2 mg/Tag bei 6,8 ng/ml (Interquartilbereich 4,6 bis 9,0 ng/ml; n = 37). Unter Konzentrationsüberwachung (Zielkonzentration 5 bis 15 ng/ml) betrug die mediane Sirolimus-Konzentration am Ende der 12-monatigen Behandlung 6,8 ng/ml (Interquartilbereich 5,9 bis 8,9 ng/ml; n = 37).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren wie folgt: Pankreasinzell-Vakuolisierung, testikuläre Tubulusdegeneration, gastrointestinale Ulzeration, Knochenfrakturen und Kallus, hepatische Hämatoopoese und pulmonale Phospholipidose.

Sirolimus war *in vitro* nicht mutagen in Ames-Tests, im Chromosomenaberrationstest in CHO-Zellen und im Maus-Lymphoma-Assay sowie *in vivo* im Maus-Mikronukleus-Test.

Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten zeigten ein gehäuftes Auftreten von Lymphomen (männliche und weibliche Mäuse), Leberzelladenomen und -karzinomen (männliche Mäuse) und granulozytärer Leukämie (weibliche Mäuse). Bösartige Neubildungen (Lymphom) können bekanntermaßen aufgrund der chronischen Anwendung immunsuppressiver Substanzen auftreten und wurden bei Patienten in seltenen Fällen berichtet. Bei Mäusen stieg die Zahl der chronisch-ulzerativen Hautläsionen an. Die Veränderungen basierten möglicherweise auf der chronischen Immunsuppression. Testikuläre interstitielle Zelladenome bei Ratten deuten auf eine speziesabhängige Antwort auf Spiegel des luteinisierenden Hormons hin, was aber allgemein als klinisch kaum relevant angesehen wird.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurde bei männlichen Ratten eine verringerte Fertilität beobachtet. Von teilweise reversibler Reduktion der Spermienmenge wurde in einer Studie mit Ratten über einen Zeitraum von 13 Wochen berichtet. Verminderungen des Hodengewichts und/ oder histologische Läsionen (z. B. tubuläre Atrophie und tubuläre Riesenzellen) wurden bei Ratten und in einer Studie mit Affen beobachtet. Bei Ratten führte die Gabe von Sirolimus zu Embryo-/

Fetotoxizität, die sich in Sterblichkeit und reduziertem Fetalgewicht (bei gleichzeitig verzögerter Skelettossifikation) zeigte (siehe Abschnitt 4.6).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Polysorbat 80 (E 433)

Phosal 50 PG ((3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen (Lecithin), Propylenglycol, Glycerolmono/dialkanoat, Ethanol, Sojafettsäuren und Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.))

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Rapamune darf nicht mit Grapefruitsaft oder irgendeiner anderen Flüssigkeit außer Wasser oder Orangensaft verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Rapamune Lösung zum Einnehmen enthält Polysorbat 80, das bekanntermaßen die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöht. Daher ist es wichtig, die Anweisungen zum unverzüglichen Trinken der Rapamune Lösung genauestens einzuhalten, falls ein Plastikgefäß für die Verdünnung und/ oder Anwendung gebraucht wird (siehe Abschnitt 6.6).

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

30 Tage für die geöffnete Flasche

24 Stunden in der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (bei Raumtemperatur, jedoch nicht über 25 °C)

Nach Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) sollte die Zubereitung sofort verwendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Patient kann, falls notwendig, die Flaschen für einen kurzen Zeitraum (24 Stunden) bei Raumtemperatur bis zu 25 °C aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Jede Packung enthält eine Flasche (Braunglas) mit 60 ml Rapamune Lösung, einen Spritzenadapter, 30 Applikationsspritzen (braunes Polypropylen) und einen Transportbehälter für die Spritze.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### Hinweise für die Handhabung:

Die verschriebene Menge Rapamune soll mit der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus der Flasche entnommen werden. Die exakte Rapamune-Menge soll von der Spritze nur in ein Glas- oder Plastikgefäß mit mindestens 60 ml Wasser oder Orangensaft entleert werden. Eine andere Flüssigkeit, besonders Grapefruitsaft, darf nicht zur Verdünnung verwendet werden. Gut umrühren und sofort trinken. Das Gefäß nochmals mit Wasser oder Orangensaft (mindestens 120 ml) auffüllen, gut umrühren und sofort trinken.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/171/001

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. März 2001  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2011

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten  
Rapamune 1 mg überzogene Tabletten  
Rapamune 2 mg überzogene Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten

Jede überzogene Tablette enthält 0,5 mg Sirolimus.

### Rapamune 1 mg überzogene Tabletten

Jede überzogene Tablette enthält 1 mg Sirolimus.

### Rapamune 2 mg überzogene Tabletten

Jede überzogene Tablette enthält 2 mg Sirolimus.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

#### Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten

Jede Tablette enthält 86,4 mg Lactose-Monohydrat und 215,7 mg Sucrose.

#### Rapamune 1 mg überzogene Tabletten

Jede Tablette enthält 86,4 mg Lactose-Monohydrat und 215,8 mg Sucrose.

#### Rapamune 2 mg überzogene Tabletten

Jede Tablette enthält 86,4 mg Lactose-Monohydrat und 214,4 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette (Tablette)

### Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten

Beige, dreieckige, überzogene Tablette, die auf einer Seite mit der Aufschrift „RAPAMUNE 0,5 mg“ versehen ist

### Rapamune 1 mg überzogene Tabletten

Weiß, dreieckige, überzogene Tablette, die auf einer Seite mit der Aufschrift „RAPAMUNE 1 mg“ versehen ist.

### Rapamune 2 mg überzogene Tabletten

Gelbe bis beige, dreieckige, überzogene Tablette, die auf einer Seite mit der Aufschrift „RAPAMUNE 2 mg“ versehen ist.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Rapamune ist angezeigt bei erwachsenen Patienten für die Prophylaxe der Organabstoßung mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko, die ein Nierentransplantat erhalten. Rapamune sollte initial in Kombination mit Ciclosporin Mikroemulsion und Kortikosteroiden für die Dauer von 2 bis 3 Monaten angewendet werden. Rapamune kann nur dann zusammen mit Kortikosteroiden als



Erhaltungstherapie fortgeführt werden, wenn es möglich ist, Ciclosporin Mikroemulsion stufenweise abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Rapamune ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit sporadischer Lymphangioliomyomatose mit mittelschwerer Lungenerkrankung oder abnehmender Lungenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte von einem entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet werden und unter dessen Leitung verbleiben.

### Dosierung

#### Prophylaxe der Organabstoßung

##### *Initialtherapie (für 2 bis 3 Monate nach Transplantation)*

Die übliche Dosis für Rapamune besteht aus einer einzelnen 6-mg-Initialdosis, die so bald wie möglich nach der Transplantation gegeben wird, gefolgt von einmal täglich 2 mg, bis die Ergebnisse des therapeutischen Drugmonitoring vorliegen (siehe *Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung*). Die Rapamune-Dosis sollte dann individuell angepasst werden, um Vollblut-Talspiegel von 4 bis 12 ng/ml zu erhalten (chromatographischer Nachweis). Die Behandlung mit Rapamune sollte durch eine langsam ausschleichende Begleitbehandlung mit Steroiden und Ciclosporin Mikroemulsion optimiert werden. Der empfohlene Bereich für die Ciclosporin-Talspiegelkonzentration in den ersten 2 bis 3 Monaten nach der Transplantation liegt bei 150 bis 400 ng/ml (monoklonaler Nachweis oder gleichwertige Methode) (siehe Abschnitt 4.5).

Um Schwankungen zu minimieren, sollte Rapamune bezogen auf Ciclosporin immer zur gleichen Zeit, und zwar 4 Stunden nach der Ciclosporin-Gabe, sowie durchgängig entweder mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Erhaltungstherapie*

Ciclosporin sollte über 4 bis 8 Wochen stufenweise abgesetzt werden, und die Rapamune-Dosis sollte so eingestellt sein, dass ein Vollblut-Talspiegel von 12 bis 20 ng/ml erreicht wird (chromatographischer Nachweis; siehe *Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung*). Rapamune sollte zusammen mit Kortikosteroiden angewendet werden. Bei Patienten, bei denen das Absetzen von Ciclosporin misslungen ist oder nicht versucht werden kann, darf die Kombination von Ciclosporin und Rapamune nicht länger als 3 Monate nach der Transplantation gegeben werden. Bei diesen Patienten sollte, soweit klinisch angemessen, Rapamune abgesetzt und ein anderes immunsuppressives Behandlungsschema eingeleitet werden.

##### *Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung*

Die Sirolimus-Vollblutspiegel sollten bei folgenden Populationen engmaschig überwacht werden:

- (1) bei Patienten mit Leberfunktionsstörung
- (2) wenn CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden sowie nach deren Absetzen (siehe Abschnitt 4.5) und/ oder
- (3) wenn Ciclosporin deutlich dosisreduziert oder abgesetzt wurde, da bei diesen Patienten in der Regel spezielle Dosierungsschemata erforderlich sind.

Das therapeutische Drugmonitoring sollte nicht die alleinige Grundlage für eine Anpassung der Sirolimus-Therapie sein. Klinische Anzeichen/ Symptome, Gewebebiopsien und Laborparameter sollten sorgfältig berücksichtigt werden.

Die meisten Patienten, die 2 mg Rapamune 4 Stunden nach Ciclosporin erhielten, wiesen Vollblut-Talspiegel von Sirolimus innerhalb des Zielbereichs von 4 bis 12 ng/ml auf (bezogen auf

chromatographische Werte). Für eine optimale Therapie ist ein routinemäßiges Monitoring der therapeutischen Konzentration des Arzneimittels bei allen Patienten erforderlich.

Idealerweise sollte die Anpassung der Rapamune-Dosis auf nicht nur einem, sondern mehreren Talspiegeln basieren, welche später als 5 Tage nach einer vorausgegangenen Dosisänderung bestimmt wurden.

Patienten können von der Rapamune-Lösung zum Einnehmen auf Tabletten im Dosisverhältnis 1:1 (mg pro mg) umgestellt werden. Es wird empfohlen, 1 bis 2 Wochen nach Umstellung auf eine andere Tablettenstärke oder eine andere Darreichungsform Talspiegel zu bestimmen, um zu bestätigen, dass sich die Talspiegel innerhalb des empfohlenen Zielbereichs befinden.

Nach Absetzen der Ciclosporin-Therapie wird ein Zieltalspiegel von 12 bis 20 ng/ml empfohlen (chromatographischer Nachweis). Ciclosporin hemmt den Stoffwechsel von Sirolimus. Daher sinkt der Sirolimus-Spiegel, sobald Ciclosporin abgesetzt wird, es sei denn, die Dosis von Sirolimus wird erhöht. In der Regel muss die Sirolimus-Dosis um das 4-Fache höher sein, um der Abwesenheit von pharmakokinetischer Interaktion (Anstieg um das Doppelte) und den gesteigerten immunsuppressiven Anforderungen in Abwesenheit von Ciclosporin (Anstieg um das Doppelte) Rechnung zu tragen. Die Rate, mit der die Dosis von Sirolimus erhöht wird, sollte dem Ausmaß des Ausschleichens von Ciclosporin entsprechen.

Wenn während der Erhaltungstherapie (nach Absetzen von Ciclosporin) eine bzw. mehrere Dosisanpassung(en) erforderlich sind, können bei den meisten Patienten diese Anpassungen auf der Grundlage eines einfachen Dosisverhältnisses erfolgen: Neue Rapamune-Dosis = derzeitige Dosis x (Zielkonzentration/ derzeitige Konzentration). Eine Initialdosis sollte zusätzlich zu einer neuen Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden, wenn es erforderlich ist, die Talspiegelkonzentrationen von Sirolimus wesentlich zu erhöhen: Initialdosis von Rapamune = 3 x (neue Erhaltungsdosis - derzeitige Erhaltungsdosis). Die verabreichte maximale tägliche Rapamune-Dosis sollte 40 mg nicht überschreiten. Wenn die voraussichtliche Tagesdosis aufgrund einer zusätzlichen Initialdosis 40 mg überschreitet, sollte die Initialdosis auf 2 Tage verteilt werden. Die Talspiegelkonzentrationen von Sirolimus sollten mindestens 3 bis 4 Tage nach Verabreichung der Initialdosis bzw. Initialdosen kontrolliert werden.

Die empfohlenen Bereiche der 24-Stunden-Talspiegelkonzentrationen für Sirolimus basieren auf chromatographischen Methoden. Es wurden unterschiedliche Nachweismethoden zur Messung der Vollblutkonzentrationen von Sirolimus angewandt. Zurzeit werden in der klinischen Praxis die Vollblut-Talspiegelkonzentrationen von Sirolimus sowohl mittels chromatographischer als auch mittels immunologischer Methoden gemessen. Die mit diesen unterschiedlichen Methoden ermittelten Werte der Konzentrationen sind nicht gegenseitig austauschbar. Alle Sirolimus-Konzentrationen, die in dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) angegeben sind, wurden entweder mittels chromatographischer Methoden gemessen oder auf entsprechende chromatographische Methoden umgerechnet. Angleichungen an den Zielbereich sollten entsprechend der Methode erfolgen, die zur Bestimmung der Sirolimus-Talspiegel derzeit eingesetzt wird. Da die Ergebnisse von Methode und Labor abhängen und sich die Ergebnisse im Laufe der Zeit ändern können, muss eine Angleichung an den therapeutischen Zielbereich auf der Basis detaillierter Kenntnisse der jeweils angewandten Methode vorgenommen werden. Deshalb sollte der behandelnde Arzt vom Verantwortlichen seines zuständigen Labors hinsichtlich der Eigenschaften der lokal angewandten Methode zur Konzentrationsbestimmung von Sirolimus kontinuierlich informiert werden.

#### *Patienten mit sporadischer Lymphangioliomyomatose (S-LAM)*

Bei Patienten mit S-LAM sollte eine Initialdosis von 2 mg Rapamune pro Tag gegeben werden. Die Vollblut-Talspiegel von Sirolimus sollten nach 10 bis 20 Tagen gemessen werden, wobei durch Anpassung der Dosis Konzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml aufrechterhalten werden.

Bei den meisten Patienten können Dosisanpassungen auf der Grundlage eines einfachen Dosisverhältnisses erfolgen: Neue Rapamune-Dosis = derzeitige Dosis x (Zielkonzentration/derzeitige Konzentration). Häufige Anpassungen der Rapamune-Dosis aufgrund von Nicht-Steady-State-Konzentrationen von Sirolimus können zu Über- oder Unterdosierung führen, da Sirolimus eine lange Halbwertszeit hat. Nachdem die Erhaltungsdosis für Rapamune eingestellt wurde, sollte die neue Dosis für die Erhaltungstherapie mindestens 7 bis 14 Tage lang fortgesetzt werden, vor einer weiteren Dosisanpassung unter Konzentrationsüberwachung. Sobald eine stabile Dosis erreicht ist, sollte mindestens alle 3 Monate ein therapeutisches Drugmonitoring erfolgen.

Daten aus kontrollierten Studien zur Behandlung von S-LAM über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr sind derzeit nicht verfügbar. Der Nutzen der Behandlung sollte während einer Langzeittherapie somit wiederholt bewertet werden.

### Spezielle Populationen

#### *Schwarze Patienten*

Es liegen in begrenztem Umfang Informationen (überwiegend von Afro-Amerikanern) vor, wonach schwarze Nierentransplantatempfänger höhere Sirolimus-Dosen und höhere Sirolimus-Talspiegel benötigen, damit die gleiche Wirksamkeit wie bei nicht schwarzen Patienten erreicht wird. Die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit sind zu begrenzt, um spezifische Empfehlungen für den Gebrauch von Sirolimus bei schwarzen Transplantatempfängern zu geben.

#### *Ältere Patienten*

Klinische Studien mit Rapamune Lösung zum Einnehmen schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von über 65 Jahren ein, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob diese anders reagieren als jüngere Patienten (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Sirolimus-Clearance kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vermindert sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird empfohlen, die Erhaltungsdosis von Rapamune um etwa die Hälfte zu reduzieren.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine engmaschige Überwachung der Sirolimus-Talspiegel im Vollblut empfohlen (siehe *Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung*). Es ist nicht notwendig, die Initialdosis von Rapamune zu verändern.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte aufgrund des verzögerten Erreichens eines Steady State infolge der verlängerten Halbwertszeit das Monitoring alle 5 bis 7 Tage erfolgen, bis 3 aufeinanderfolgende Talspiegel nach einer Dosisanpassung oder Initialdosis stabile Sirolimus-Konzentrationen anzeigen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rapamune bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht nachgewiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### Art der Anwendung

Rapamune ist nur zum Einnehmen bestimmt.

Die Bioverfügbarkeit wurde nicht für Tabletten untersucht, nachdem sie zerdrückt, gekaut oder geteilt worden sind. Daher kann dieses Vorgehen nicht empfohlen werden.

Um die Variabilität zu minimieren, sollte Rapamune durchgängig entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es sollten nicht mehrere 0,5-mg-Tabletten als Ersatz für die 1-mg-Tablette oder anstelle anderer Stärken eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei nierentransplantierten Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko wurde Rapamune nicht ausreichend untersucht, daher wird die Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei nierentransplantierten Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion kann Sirolimus die Wiederaufnahme der Nierenfunktion verzögern.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer/ anaphylaktoider Reaktionen, Angioödem, exfoliativer Dermatitis und Hypersensitivitätsvaskulitis, wurden mit der Gabe von Sirolimus in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

#### Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel

##### *Immunsuppressiva (nur bei nierentransplantierten Patienten)*

Sirolimus wurde bisher in klinischen Studien zusammen mit folgenden Arzneimitteln angewendet: Tacrolimus, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Kortikosteroide und zytotoxische Antikörper. Sirolimus wurde nicht ausführlich in Kombination mit anderen immunsuppressiven Substanzen untersucht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rapamune und Ciclosporin muss die Nierenfunktion überwacht werden. Bei Patienten mit erhöhten Serumkreatininspiegeln muss eine angemessene Anpassung des immunsuppressiven Regimes in Erwägung gezogen werden. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Substanzen, die bekanntermaßen eine schädigende Wirkung auf die Nierenfunktion haben.

Patienten, die mit Ciclosporin und Rapamune länger als 3 Monate behandelt wurden, wiesen höhere Serumkreatininspiegel und niedrigere berechnete Raten der glomerulären Filtration auf als Patienten, die Ciclosporin und Placebo oder Azathioprin erhielten. Patienten, bei denen Ciclosporin erfolgreich abgesetzt wurde, wiesen im Vergleich zu Patienten, die weiterhin mit Ciclosporin behandelt wurden, niedrigere Serumkreatininspiegel und höhere berechnete Raten der glomerulären Filtration sowie eine geringere Malignominzidenz auf. Die fortgesetzte gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Rapamune zur Erhaltungstherapie kann nicht empfohlen werden.

Aufgrund von Daten aus späteren klinischen Studien wird bei nierentransplantierten *De-novo*-Patienten die Anwendung von Rapamune, Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden in Kombination mit IL-2-Rezeptor-Antikörper (IL2R Ab)-Induktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Eine regelmäßige quantitative Kontrolle der Proteinausscheidung im Urin wird empfohlen. In einer Studie zur Bewertung einer Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Rapamune bei

nierentransplantierten Patienten in der Erhaltungstherapie wurde im Allgemeinen nach 6 bis 24 Monaten der Umstellung auf Rapamune eine erhöhte Ausscheidung von Protein im Urin beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Ein neu aufgetretenes nephrotisches Syndrom wurde in der Studie bei 2 % der Patienten festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Auf Basis der Informationen aus einer offenen, randomisierten Studie war die Umstellung von dem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus auf Rapamune bei der Erhaltungstherapie nierentransplantiierter Patienten mit einem ungünstigen Sicherheitsprofil ohne Nutzen hinsichtlich der Wirksamkeit verbunden und kann daher nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Gabe von Rapamune mit einem Calcineurin-Inhibitor kann das Risiko für Calcineurin-Inhibitor-induziertes hämolytisch-urämisches Syndrom/ thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/ thrombotische Mikroangiopathie (HUS/ TTP/ TMA) erhöhen.

#### *HMG-CoA-Reduktase-Hemmer*

In klinischen Studien zeigte die gleichzeitige Anwendung von Rapamune mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und/ oder Fibraten eine gute Verträglichkeit. Während der Rapamune-Behandlung mit oder ohne Ciclosporin A sollten Patienten auf erhöhte Lipidwerte hin überwacht und Patienten, die einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und/ oder ein Fibrat erhalten, bezüglich der möglichen Entwicklung einer Rhabdomyolyse und anderer Nebenwirkungen, wie in der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale dieser Arzneimittel (Fachinformation) beschrieben, überwacht werden.

#### *Cytochrom-P450-Isoenzyme*

Es wird nicht empfohlen, Sirolimus gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren (wie Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Rifabutin) zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Angioödem*

Die gleichzeitige Verabreichung von Rapamune und ACE-Hemmern (Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms) führte zu angioneurotischen Ödemen. Erhöhte Sirolimus-Spiegel, zum Beispiel aufgrund einer Wechselwirkung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (mit/ohne begleitende Gabe von ACE-Hemmern), können ebenfalls verstärkt zu einem Angioödem führen (siehe Abschnitt 4.5). In einigen Fällen bildete sich das Angioödem nach dem Absetzen oder einer Dosisreduktion von Rapamune zurück.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sirolimus mit ACE-Hemmern wurden bei nierentransplantierten Patienten erhöhte biopsiegesicherte, akute Abstoßungsraten (BCAR) beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten, die Sirolimus erhalten, sollten engmaschig überwacht werden, falls sie gleichzeitig ACE-Hemmer einnehmen.

#### *Impfung*

Immunsuppressiva können die Impfantwort beeinflussen. Während einer Behandlung mit Immunsuppressiva, wie z. B. Rapamune, kann eine Impfung weniger wirksam sein. Der Gebrauch von Lebendimpfstoffen sollte während einer Behandlung mit Rapamune vermieden werden.

#### Maligne Erkrankungen

Eine erhöhte Infektanfälligkeit sowie die Möglichkeit, Lymphome oder andere bösartige Neubildungen, vor allem der Haut, zu entwickeln, können aus der Immunsuppression resultieren (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hautkrebs üblich, sollte die Exposition gegenüber Sonnenlicht und ultravioletter (UV-) Strahlung durch das Tragen schützender Kleidung und das Benutzen von Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor begrenzt werden.

#### Infektionen

Eine übermäßige Suppression des Immunsystems kann ebenfalls die Anfälligkeit für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen (bakterielle, fungale, virale und Protozoen-Infektionen), tödliche Infektionen und Sepsis erhöhen.

Zu diesen Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten zählen die BK-Virus-Nephropathie und die JC-Virus-assoziierte, progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML). Diese Infektionen gehen oft mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtbelastung einher und können schwere oder letale Verläufe annehmen, welche die Ärzte bei der Differenzialdiagnostik von immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen berücksichtigen sollten.

Fälle einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie sind bei nierentransplantierten Patienten, die keine antimikrobielle Prophylaxe erhielten, beobachtet worden. Deshalb sollte während der ersten 12 Monate nach Transplantation eine antimikrobielle Prophylaxe gegen *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie angewendet werden.

Es wird eine Zytomegalievirus (CMV)-Prophylaxe über einen Zeitraum von 3 Monaten nach einer Nierentransplantation empfohlen, insbesondere für Patienten mit erhöhtem Risiko für eine CMV-Erkrankung.

### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine engmaschige Überwachung der Sirolimus-Talspiegel im Vollblut empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Reduzierung der Erhaltungsdosis um die Hälfte aufgrund einer verminderten Clearance empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Da die Halbwertszeit bei diesen Patienten verlängert ist, sollte ein therapeutisches Drugmonitoring nach einer Initialdosis oder einer Änderung der Dosis über einen verlängerten Zeitraum erfolgen, bis stabile Konzentrationen erreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Lungen- und lebertransplantierte Populationen

Bei leber- oder lungentransplantierten Patienten sind die Sicherheit und Wirksamkeit von Rapamune als immunsuppressive Therapie nicht nachgewiesen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen.

In zwei klinischen Studien mit *De-novo*-Empfängern von Lebertransplantaten war die Anwendung von Sirolimus zusammen mit Ciclosporin oder Tacrolimus mit einer Zunahme an Leberarterienthrombosen in Zusammenhang gebracht worden. Diese führten häufig zu Transplantatverlust oder Tod.

In einer klinischen Studie mit lebertransplantierten Patienten, die 6 bis 144 Monate nach Lebertransplantation randomisiert entweder von einem Calcineurin-Inhibitor (CNI)-basierten auf ein Sirolimus-basiertes Regime umgestellt oder weiterhin mit CNI behandelt wurden, konnte keine Überlegenheit hinsichtlich der Baseline-adjustierten glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach 12 Monaten (-4,45 ml/min bzw. -3,07 ml/min) gezeigt werden. Die Studie konnte ebenfalls keine Nicht-Unterlegenheit der auf Sirolimus konvertierten Gruppe gegenüber der Gruppe mit kontinuierlicher CNI-Gabe bezüglich der kombinierten Rate an Transplantatverlusten, fehlenden Überlebensdaten oder Tod zeigen. Die Todesfallrate war in der Sirolimus-konvertierten Gruppe höher als in der Gruppe, die kontinuierlich CNI erhielt, wobei sich die Raten nicht signifikant unterschieden. Die Raten der vorzeitigen Studienabbrüche, der Nebenwirkungen insgesamt (insbesondere Infektionen) und der bioptisch bestätigten akuten Lebertransplantat-Abstoßungsreaktionen nach 12 Monaten waren alle in der auf Sirolimus umgestellten Gruppe signifikant höher als in der kontinuierlich mit CNI behandelten Gruppe.

Nach Gabe von Rapamune als Teil eines immunsuppressiven Therapieregimes wurde bei lungentransplantierten *De-novo*-Patienten über Fälle von bronchialer Anastomoseninsuffizienz berichtet, meistens mit letalem Ausgang.

## Systemische Auswirkungen

Bei mit Rapamune behandelten Patienten wurde über beeinträchtigte oder verzögerte Wundheilung berichtet, einschließlich Lymphozele bei nierentransplantierten Patienten und Wunddehiszenz. Basierend auf Daten aus der medizinischen Literatur können Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) von mehr als 30 kg/m<sup>2</sup> einem höheren Risiko für Wundheilungsstörungen unterliegen.

Bei mit Rapamune behandelten Patienten wurde über Flüssigkeitsansammlungen, einschließlich peripherer Ödeme, Lymphödeme, Pleuraerguss und Perikardergüsse (einschließlich hämodynamisch relevanter Ergüsse bei Kindern und Erwachsenen), berichtet.

Die Anwendung von Rapamune war mit einem Anstieg der Serumcholesterin- und -triglyzeridspiegel verbunden, die behandlungsbedürftig sein können. Patienten, die Rapamune erhalten, sollten mittels Labortests auf Hyperlipidämie hin überwacht werden. Falls eine Hyperlipidämie festgestellt wird, sollten Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. Ernährungsumstellung, körperliche Betätigung und die Anwendung von lipidsenkenden Substanzen. Risiken und Nutzen müssen bei Patienten mit bestehender Hyperlipidämie sorgfältig abgewogen werden, bevor ein immunsuppressives Regime mit Rapamune begonnen wird. Ebenso muss bei Patienten mit schwerer refraktärer Hyperlipidämie das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer fortgesetzten Rapamune-Therapie neu überdacht werden.

## Sucrose und Lactose

### *Sucrose*

Patienten mit einer seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### *Lactose*

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Sirolimus wird in beträchtlichem Umfang durch das CYP3A4-Isoenzym in der Darmwand und der Leber metabolisiert. Sirolimus ist darüber hinaus ein Substrat für die im Dünndarm lokalisierte Multisubstanz-Efflux-Pumpe P-Glykoprotein (P-gp). Deshalb kann die Resorption und die darauf folgende Elimination von Sirolimus von Substanzen beeinflusst werden, die auf diese Proteine einwirken. CYP3A4-Inhibitoren (wie Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) verringern den Sirolimus-Metabolismus und erhöhen die Sirolimus-Spiegel. CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin oder Rifabutin) erhöhen den Sirolimus-Metabolismus und senken die Sirolimus-Spiegel. Es wird nicht empfohlen, Sirolimus gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

### Rifampicin (CYP3A4-Induktor)

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Rapamune Lösung zum Einnehmen führte die Verabreichung mehrerer Dosen von Rifampicin zu einer Erniedrigung der Sirolimus-Vollblutkonzentration. Rifampicin steigerte die Sirolimus-Clearance ca. um das 5,5-Fache und verminderte AUC und C<sub>max</sub> um etwa 82 % bzw. 71 %. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus und Rifampicin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Ketoconazol (CYP3A4-Inhibitor)

Die wiederholte Gabe von Ketoconazol beeinflusste signifikant die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption sowie die Sirolimus-Exposition von Rapamune Lösung zum Einnehmen. Dies zeigen die Erhöhungen der Sirolimus-C<sub>max</sub>-, -t<sub>max</sub>- und -AUC-Werte auf das 4,4-Fache, 1,4-Fache bzw. 10,9-Fache. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus und Ketoconazol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Voriconazol (CYP3A4-Inhibitor)

Es wurde berichtet, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Sirolimus (2 mg einmalige Dosis) mit wiederholter oraler Gabe von Voriconazol (400 mg alle 12 Stunden für 1 Tag, dann 100 mg alle 12 Stunden für 8 Tage) bei gesunden Probanden sich die Sirolimus-Werte für  $C_{max}$  und AUC im Durchschnitt um das 7- bzw. 11-Fache erhöhten. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus und Voriconazol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Diltiazem (CYP3A4-Inhibitor)

Die gleichzeitige orale Gabe von 10 mg Rapamune Lösung zum Einnehmen und 120 mg Diltiazem beeinflusste signifikant die Bioverfügbarkeit von Sirolimus. Die Sirolimus- $C_{max}$ -,  $t_{max}$ - und -AUC-Werte waren um das 1,4-Fache, 1,3-Fache bzw. 1,6-Fache erhöht. Sirolimus hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Diltiazem oder seinen Metaboliten Desacetyldiltiazem und Desmethyl-diltiazem. Wird Diltiazem angewendet, sollten die Sirolimus-Blutspiegel überwacht werden; evtl. ist eine Dosisanpassung notwendig.

### Verapamil (CYP3A4-Inhibitor)

Die wiederholte Gabe von Verapamil und Sirolimus Lösung zum Einnehmen beeinflusste die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption beider Arzneimittel signifikant. Die Vollblut-Sirolimus- $C_{max}$ -,  $t_{max}$  und -AUC waren um das 2,3-Fache, 1,1-Fache bzw. 2,2-Fache erhöht. Die Plasma-S (-)-Verapamil- $C_{max}$ - und -AUC-Werte waren beide um das 1,5-Fache erhöht und der  $t_{max}$ -Wert um 24 % vermindert. Die Sirolimus-Spiegel sollten überwacht werden, und eine angemessene Dosisreduktion beider Arzneimittel sollte erwogen werden.

### Erythromycin (CYP3A4-Inhibitor)

Die wiederholte Gabe von Erythromycin und Sirolimus Lösung zum Einnehmen erhöhte die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption beider Arzneimittel signifikant. Die Vollblut-Sirolimus- $C_{max}$ -,  $t_{max}$  und -AUC waren um das 4,4-, 1,4- bzw. 4,2-Fache erhöht. Die  $C_{max}$ -,  $t_{max}$ - und AUC-Werte von Erythromycin-Base im Plasma waren um das 1,6-, 1,3- bzw. 1,7-Fache erhöht. Die Sirolimus-Spiegel sollten überwacht werden, und eine angemessene Dosisreduktion beider Arzneimittel sollte erwogen werden.

### Ciclosporin (CYP3A4-Substrat)

Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Sirolimus wurden durch Ciclosporin A (CsA) signifikant erhöht. Die Gabe von Sirolimus (5 mg), die zusammen mit sowie 2 Stunden (5 mg) bzw. 4 Stunden (10 mg) nach CsA (300 mg) erfolgte, führte zu einer Erhöhung der Sirolimus-AUC um ca. 183 %, 141 % bzw. 80 %. CsA bewirkte auch eine Erhöhung der  $C_{max}$  und  $t_{max}$  von Sirolimus. Wenn die Sirolimus-Gabe 2 Stunden vor der CsA-Verabreichung erfolgte, wurden  $C_{max}$  und AUC von Sirolimus nicht beeinflusst. Bei gesunden Probanden beeinflusste eine Einzeldosis von Sirolimus die Pharmakokinetik von Ciclosporin (Mikroemulsion) nicht, wenn sie entweder zusammen mit Ciclosporin oder in einem 4-stündigen Abstand eingenommen wurde. Es wird empfohlen, Rapamune 4 Stunden nach Ciclosporin (Mikroemulsion) einzunehmen.

### Orale Kontrazeptiva

Zwischen Rapamune Lösung zum Einnehmen und 0,3 mg Norgestrel/0,03 mg Ethinylestradiol wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktion beobachtet. Obwohl die Ergebnisse einer Interaktionsstudie mit einer Einmaldosis eines oralen Kontrazeptivums auf das Fehlen einer pharmakokinetischen Interaktion hindeuten, kann auf Basis dieser Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, dass sich während einer Langzeitbehandlung mit Rapamune möglicherweise die pharmakokinetischen Eigenschaften ändern, die dann unter Umständen die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva beeinträchtigen.



### Andere mögliche Wechselwirkungen

Inhibitoren von CYP3A4 können den Sirolimus-Metabolismus verringern und die Sirolimus-Blutspiegel erhöhen. Solche Inhibitoren umfassen bestimmte Antimykotika (z. B. Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol), bestimmte Antibiotika (z. B. Troleandomycin, Telithromycin, Clarithromycin), bestimmte Proteasehemmer (z. B. Ritonavir, Indinavir, Boceprevir, Telaprevir), Nicardipin, Bromocriptin, Cimetidin und Danazol.

Induktoren von CYP3A4 können den Sirolimus-Metabolismus erhöhen und die Sirolimus-Blutspiegel senken (z. B. Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin).

Obwohl Sirolimus *in vitro* das humane mikrosomale Cytochrom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5 der Leber hemmt, ist nicht zu erwarten, dass der Wirkstoff die Aktivität dieser Isoenzyme *in vivo* hemmt, da die für die Inhibition notwendigen Sirolimus-Konzentrationen wesentlich höher sind als diejenigen bei Patienten, die therapeutische Dosen von Rapamune erhalten. Inhibitoren von P-gp können den Sirolimus-Efflux aus den Intestinalzellen senken und die Sirolimus-Blutspiegel erhöhen.

Grapefruitsaft beeinflusst den CYP3A4-vermittelten Metabolismus und sollte daher vermieden werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen können bei Prokinetika wie Cisaprid und Metoclopramid beobachtet werden.

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Sirolimus und irgendeiner der folgenden Substanzen beobachtet: Aciclovir, Atorvastatin, Digoxin, Glibenclamid, Methylprednisolon, Nifedipin, Prednisolon und Trimethoprim/ Sulfamethoxazol.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Während der Rapamune-Therapie sowie für 12 Wochen nach der Behandlung muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzt Daten zur Anwendung von Sirolimus bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Rapamune darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Während der Rapamune-Therapie sowie für 12 Wochen nach der Behandlung muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

### Stillzeit

Nach Anwendung von radioaktiv markiertem Sirolimus wird Radioaktivität in die Milch von lactierenden Ratten ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Sirolimus beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des möglichen Auftretens von Nebenwirkungen durch Sirolimus bei gestillten Kindern sollte das Stillen während der Behandlung mit Rapamune unterbrochen werden.

## Fertilität

Bei einigen mit Rapamune behandelten Patienten wurden Veränderungen im Spermogramm beobachtet, die in den meisten Fällen nach Absetzen von Rapamune reversibel waren (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Rapamune hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Nebenwirkungen bei Anwendung zur Prophylaxe der Organabstoßung bei Nierentransplantation

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (treten bei > 10 % der Patienten auf) sind Thrombozytopenie, Anämie, Fieber, Hypertonie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Harnwegsinfektionen, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie, Bauchschmerzen, Lymphozele, periphere Ödeme, Arthralgie, Akne, Diarrhoe, Schmerz, Verstopfung, Übelkeit, Kopfschmerz, erhöhtes Serumkreatinin und erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH) im Blut.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen kann mit ansteigendem Sirolimus-Talspiegel zunehmen.

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Beobachtungen aus klinischen Studien sowie auf Berichten nach Markteinführung.

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen unter den Überschriften für die Häufigkeitsangabe (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion zu erwarten ist) aufgelistet. Dabei werden folgende Kategorien verwendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Mehrheit der Patienten wurde im Rahmen einer immunsuppressiven Behandlung mit Rapamune in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbare n Daten nicht abschätzba r)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie, Pilzinfektion, virale Infektion, bakterielle Infektion, Herpes- simplex- Infektion, Harnwegs- infekt	Sepsis, Pyelonephritis, Zytomegalie- Virusinfektion, Herpes zoster, ausgelöst durch das Varizella- Zoster-Virus	<i>Clostridium- difficile-</i> Kolitis, mykobakteriell e Infektion (einschließlich Tuberkulose), Epstein-Barr- Virusinfektion		
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Nicht- Melanom- Hautkrebs*	Lymphome*, malignes Melanom*, lympho- proliferative Erkrankung nach Transplanta- tion		Kutanes neuroendo- krines Karzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombo- zytopenie, Anämie, Leukopenie	hämolytisch- urämisches Syndrom, Neutropenie	Panzytopenie, thrombotische thrombo- zytopenische Purpura		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlic hkeit (einschließlich Angioödemem, ana- phylaktischer und anaphylaktoider Reaktion)			
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hypokaliämie, Hypophosphatä mie, Hyper- lipidämie (einschließlich Hyper- cholesterin- ämie), Hyper- glykämie, Hyper- triglyzeridämie, Diabetes				

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig (≥ 1/10)</b>	<b>Häufig (≥ 1/100 bis &lt; 1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (≥ 1/10.000 bis &lt; 1/1.000)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbare n Daten nicht abschätzba r)</b>
	mellitus				
Erkrankungen des Nerven- systems	Kopfschmerz				posteriores reversibles Enzephalo- pathie- Syndrom
Herz- erkrankungen	Tachykardie	Perikardergüsse			
Gefäß- erkrankungen	Lymphozele, Hypertonie	Venen- thrombose (einschließlich tiefe Venen- thrombose)	Lymphödeme		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenembolie, Pneumonitis*, Pleuraerguss, Epistaxis	Lungen- blutung	Alveolar- proteinose	
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Bauch- schmerzen, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit	Pankreatitis, Stomatitis, Aszites			
Leber- und Gallenerkrank ungen	Anormale Leber- funktionstests (einschließlich erhöhter Alaninamino- transferase [ALT] und erhöhter Aspartat- amino- transferase [AST])		Leberversagen*		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Ausschlag, Akne		Dermatitis exfoliativa	Hyper- sensitivitäts- vaskulitis	
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgie	Osteonekrose			

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig (≥ 1/10)</b>	<b>Häufig (≥ 1/100 bis &lt; 1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (≥ 1/10.000 bis &lt; 1/1.000)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbare n Daten nicht abschätzba r)</b>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie		nephrotisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), fokal- segmentale Glomerulo- sklerose*		
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Menstruations- störungen (einschließlich Amenorrhoe und Menorrhagie)	Ovarialzysten			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Ödeme, periphere Ödeme, Fieber, Schmerz, Wundheilungs- störungen*				
Untersuchun- gen	erhöhte Lactat- dehydrogenase (LDH), erhöhtes Serum- kreatinin				

\*siehe Abschnitt unten.

### Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Die Immunsuppression erhöht die Anfälligkeit, Lymphome oder andere bösartige Neubildungen, vor allem der Haut, zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über Fälle von BK-Virus-Nephropathie sowie Fälle von JC-Virus-assoziiertes progressiv multifokales Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten, die mit Immunsuppressiva einschließlich Rapamune behandelt wurden, berichtet.

Über Leberschädigungen wurde berichtet. Das Risiko hierfür kann mit ansteigendem Sirolimus-Talspiegel zunehmen. In seltenen Fällen wurde von tödlich verlaufenden Lebernekrosen berichtet, die mit erhöhten Sirolimus-Talspiegeln einhergingen.

Bei Patienten unter immunsuppressiver Behandlung mit Rapamune sind Fälle interstitieller Lungenerkrankung aufgetreten (einschließlich Pneumonitis und selten BOOP [bronchiolitis obliterans organising pneumonia] sowie pulmonale Fibrose), einige mit tödlichem Ausgang, wobei eine infektiöse Genese ausgeschlossen wurde. In einigen Fällen heilte die interstitielle Lungenerkrankung

nach Absetzen oder Dosisreduktion von Rapamune aus. Das Risiko für dieses Erkrankungsbild ist möglicherweise mit steigenden Sirolimus-Talspiegeln erhöht.

Über Wundheilungsstörungen einschließlich Fasziendehiszenz, Narbenhernie und Anastomoseninsuffizienz (beispielsweise im Bereich der Wunde, der Gefäße, der Luftwege, der Ureter und der Gallenwege) nach Transplantationsoperationen wurde berichtet.

Bei einigen mit Rapamune behandelten Patienten wurden Veränderungen im Spermiogramm beobachtet, die in den meisten Fällen nach Absetzen von Rapamune reversibel waren (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion kann Sirolimus die Wiederaufnahme der Nierenfunktion verzögern.

Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus mit einem Calcineurin-Inhibitor kann das Risiko für Calcineurin-Inhibitor-induziertes HUS/ TTP/ TMA erhöhen.

Über fokal-segmentale Glomerulosklerose wurde berichtet.

Bei mit Rapamune behandelten Patienten wurde ferner über Flüssigkeitsansammlungen, einschließlich peripherer Ödeme, Lymphödeme, Pleuraerguss und Perikardergüsse (einschließlich hämodynamisch relevanter Ergüsse bei Kindern und Erwachsenen), berichtet.

In einer Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Sirolimus (Zielspiegel: 12 bis 20 ng/ml) in der Erhaltungstherapie nierentransplantierte Patienten wurde der Einschluss in die Studie in der Subgruppe von Patienten (n = 90) gestoppt, deren glomeruläre Filtrationsrate einen Ausgangswert von weniger als 40 ml/min aufwies (siehe Abschnitt 5.1). Im Sirolimus-Behandlungsarm (n = 60; durchschnittliche Zeit nach Transplantation: 36 Monate) bestand eine höhere Rate schwerwiegender Nebenwirkungen einschließlich Pneumonie, akuter Abstoßung, Transplantatverlust und Tod.

Es wurde über Ovarialzysten und Menstruationsstörungen (einschließlich Amenorrhoe und Menorrhagie) berichtet. Patientinnen mit symptomatischen Ovarialzysten sollten zur weiteren Untersuchung überwiesen werden. Die Inzidenz von Ovarialzysten kann bei prämenopausalen Frauen höher als bei postmenopausalen Frauen sein. In einigen Fällen bildeten sich die Ovarialzysten und die Menstruationsstörungen nach Absetzen von Rapamune zurück.

### Kinder und Jugendliche

Kontrollierte klinische Studien mit einer Dosis, die vergleichbar ist mit derjenigen, welche gegenwärtig zur Anwendung von Rapamune bei Erwachsenen angezeigt ist, wurden bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren) nicht durchgeführt.

Die Sicherheit wurde in einer kontrollierten klinischen Studie untersucht, in die nierentransplantierte Patienten im Alter von unter 18 Jahren mit als hoch eingeschätztem immunologischen Risiko, definiert als Vorgeschichte mit einer oder mehreren Episoden einer akuten Abstoßung eines allogenen Transplantats und/ oder dem Auftreten einer chronischen Transplantatnephropathie in einem Nierenbiopsat, aufgenommen wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Rapamune in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren und Kortikosteroiden war mit einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, Serumlipidanomalien (einschließlich, aber nicht begrenzt auf erhöhte Serumtriglyzeride und Gesamtcholesterin) sowie Harnwegsinfektionen verbunden. Das untersuchte Behandlungsschema (kontinuierliche Anwendung von Rapamune in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor) ist für erwachsene oder pädiatrische Patienten nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.1).

In einer weiteren Studie mit nierentransplantierten Patienten im Alter von 20 Jahren und darunter, die dazu vorgesehen war, die Sicherheit eines stufenweisen Absetzens von Kortikosteroiden (6 Monate

nach Transplantation beginnend) aus einem bei der Transplantation begonnenen immunsuppressiven Schema zu untersuchen, welches eine Immunsuppression mit Sirolimus sowie mit einem Calcineurin-Inhibitor in jeweils nicht reduzierter Dosis in Kombination mit einer Basiliximab-Induktion beinhaltete, wurde bei 274 eingeschlossenen Patienten berichtet, dass 19 (6,9 %) ein Post-Transplantations-Lymphom (PTLD) entwickelten. Von 89 vor Transplantation als Epstein-Barr-Virus (EBV)-seronegativ bekannten Patienten wurde bei 13 (15,6 %) die Entwicklung eines PTLD berichtet. Alle Patienten, die ein PTLD entwickelten, waren im Alter von unter 18 Jahren.

Es liegen nur unzureichende Erfahrungen für eine Empfehlung zur Anwendung von Rapamune bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe Abschnitt 4.2).

#### Nebenwirkungen bei Patienten mit S-LAM

Die Sicherheit wurde in einer kontrollierten Studie an 89 Patienten mit LAM bewertet, davon 81 Patienten mit S-LAM von denen 42 mit Rapamune behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die bei Patienten mit S-LAM beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil des Arzneimittels für die Indikation Prophylaxe der Organabstoßung nach Nierentransplantation überein. Hinzu kam die Nebenwirkung Gewichtsabnahme, die in der Studie mit höherer Inzidenz unter Rapamune im Vergleich zu Placebo beobachtet wurde (häufig, 9,5 %, vs. häufig, 2,6 %).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Zurzeit gibt es nur beschränkte Erfahrungen zur Überdosierung. Bei einem Patienten trat nach versehentlicher Einnahme von 150 mg Rapamune eine Episode von Vorhofflimmern auf. Im Allgemeinen entsprechen die Nebenwirkungen bei Überdosierung denjenigen, die im Abschnitt 4.8 aufgeführt sind. Allgemeine notfallmedizinische Maßnahmen sollten bei jedem Fall von Überdosierung eingeleitet werden. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit von Rapamune und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaprotein ist anzunehmen, dass Rapamune nicht in nennenswertem Ausmaß dialysierbar ist.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA10.

Sirolimus hemmt eine durch die meisten Stimuli ausgelöste T-Zell-Aktivierung, indem es die calciumabhängige und die calciumunabhängige intrazelluläre Signaltransduktion blockiert. Studien zeigten, dass seine Wirkungen durch einen Mechanismus ausgelöst werden, der anders ist als der von Ciclosporin, Tacrolimus und anderen immunsuppressiven Substanzen. Experimentelle Befunde lassen vermuten, dass Sirolimus an das spezifische zytosolische Protein FKPB-12 bindet und dass der FKPB-12-Sirolimus-Komplex die Aktivierung des mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), einer essenziellen Kinase für den Ablauf des Zellzyklus, hemmt. Die Hemmung von mTOR führt zu einer Blockade von mehreren spezifischen Signaltransduktionspfaden. Das Nettoergebnis besteht in der zur Immunsuppression führenden Hemmung der Lymphozytenaktivierung.

Bei Tieren hat Sirolimus eine direkte Wirkung auf die T- und B-Zell-Aktivierung, wodurch immunologisch vermittelte Reaktionen, wie z. B. die Abstoßung eines allogenen Transplantats, unterdrückt werden.

Bei LAM kommt es zu einer überschießenden Wucherung glatter Muskelzellen im Lungengewebe, die inaktivierende Mutationen des Gens für die tuberöse Sklerose (TSC, Tuberous Sclerosis Complex) tragen (sogenannte LAM-Zellen). Durch den Funktionsverlust des TSC-Gens wird die mTOR-Signalkaskade aktiviert, mit nachfolgender Zellproliferation und Freisetzung lymphangiogener Wachstumsfaktoren. Sirolimus hemmt die aktivierte mTOR-Signalkaskade und somit die Proliferation von LAM-Zellen.

## Klinische Studien

### Prophylaxe der Organabstoßung

Patienten mit einem geringen bis mäßig erhöhten immunologischen Risiko wurden in Phase-III-Studien untersucht, in denen Ciclosporin abgesetzt und Rapamune zur Erhaltungstherapie eingesetzt wurde und die nierentransplantierte Patienten mit Transplantaten von hirntoten Spendern oder von Lebendspendern einschlossen. Des Weiteren wurden re-transplantierte Empfänger eingeschlossen, deren vorheriges Transplantat mindestens 6 Monate nach der Transplantation überlebt hatte. Ciclosporin wurde nicht abgesetzt: bei Patienten, die akute Abstoßungsreaktionen vom Banff-Grad 3 entwickelten, die dialysepflichtig waren, einen Serumkreatinin-Wert über 400 µmol/l oder eine nicht adäquate Nierenfunktion aufwiesen, um den Ciclosporin-Entzug zu unterstützen. Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko für einen Transplantatverlust wurden nicht in ausreichender Zahl in Rapamune-Studien untersucht, in denen Ciclosporin abgesetzt und Rapamune zur Erhaltungstherapie eingesetzt wurde; daher kann bei solchen Patienten dieses Behandlungsschema nicht empfohlen werden.

Nach 12, 24 und 36 Monaten war das Transplantat- und Patientenüberleben in beiden Gruppen vergleichbar. Nach 48 Monaten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied beim Transplantatüberleben zugunsten der Behandlungsgruppe, in der Rapamune nach Absetzen von Ciclosporin verabreicht wurde, im Vergleich zu derjenigen Gruppe, in der Rapamune mit Ciclosporin angewendet wurde (einschließlich und ausschließlich derer, die nicht nachverfolgt werden konnten). Eine signifikant höhere biopsiebestätigte Abstoßungsrate in der Ciclosporin-Eliminierungsgruppe im Vergleich zu der mit Ciclosporin weiterbehandelten Gruppe (9,8 % vs. 4,2 %) wurde in der Zeit bis 12 Monate nach Randomisierung festgestellt. Danach war der Unterschied in beiden Gruppen nicht signifikant.

Die durchschnittliche berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) war nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten signifikant höher bei Patienten, die nach Absetzen von Ciclosporin Rapamune erhielten, als bei denen, die Rapamune zusammen mit Ciclosporin erhielten. Aufgrund der Auswertung der Daten nach 36 Monaten und darüber hinaus, die einen zunehmenden Unterschied beim Transplantatüberleben und der Nierenfunktion sowie einen signifikant niedrigeren Blutdruck in der Ciclosporin-Eliminierungsgruppe ergaben, wurde entschieden, die Behandlungsgruppe, in der Rapamune mit Ciclosporin verabreicht wurde, nicht weiterzuführen. Nach 60 Monaten war das Auftreten von malignen Erkrankungen, die nicht die Haut betrafen, in der Patientengruppe, die weiterhin Ciclosporin erhielt, signifikant höher im Vergleich zu der, in der Ciclosporin abgesetzt wurde (8,4 % vs. 3,8 %). Die durchschnittliche Zeit bis zum ersten Auftreten von Hautkarzinomen war signifikant verlängert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Rapamune in der Erhaltungstherapie nierentransplantiierter Patienten (6 bis 120 Monate nach Transplantation) wurden in einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie bewertet, wobei eine Stratifizierung nach der berechneten GFR bei Studienbeginn erfolgte (20 bis 40 ml/min vs. über 40 ml/min). Die gleichzeitig verabreichten Immunsuppressiva schlossen Mycophenolatmofetil, Azathioprin und Kortikosteroide mit ein. Der Einschluss von Patienten in die Subgruppe mit einer berechneten Ausgangs-GFR von weniger als 40 ml/min wurde aufgrund des Ungleichgewichts bei sicherheitsrelevanten Ereignissen gestoppt (siehe Abschnitt 4.8).



In der Patientengruppe mit einer berechneten Ausgangs-GFR von mehr als 40 ml/min ergab sich insgesamt keine Verbesserung der Nierenfunktion. Die Raten der akuten Abstoßung, des Transplantatverlusts und der Todesfälle waren nach 1 bzw. 2 Jahren vergleichbar. Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen traten häufiger innerhalb der ersten 6 Monate nach einer Umstellung auf Rapamune auf. In der Subgruppe von Patienten mit berechneter Ausgangs-GFR von mehr als 40 ml/min waren die durchschnittlichen und medianen Proteinwerte im Urin im Verhältnis zum Kreatinin nach 24 Monaten signifikant höher bei den Patienten, die auf Rapamune umgestellt wurden, als bei den Patienten, die weiterhin Calcineurin-Inhibitoren erhielten (siehe Abschnitt 4.4). Fälle von neu aufgetretenem nephrotischen Syndrom wurden ebenfalls gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach 2 Jahren war die Rate der nicht melanomartigen malignen Hauterkrankungen in der Patientengruppe, die auf Rapamune umgestellt wurde, im Vergleich zu der, die weiterhin Calcineurin-Inhibitoren erhielt, signifikant geringer (1,8 % bzw. 6,9 %). In der Subgruppe von Patienten mit einem Ausgangswert der GFR von mehr als 40 ml/min und einer normalen Proteinausscheidung im Urin war die berechnete GFR nach 1 bzw. 2 Jahren bei denjenigen Patienten höher, die auf Rapamune umgestellt wurden, als bei den entsprechenden Patienten, die weiterhin Calcineurin-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie erhielten. Die Raten der akuten Abstoßung, des Transplantatverlusts und der Todesfälle waren vergleichbar, wobei jedoch die Proteinausscheidung im Urin in der Subgruppe von Patienten, die Rapamune erhielten, erhöht war.

In einer offenen, randomisierten, multizentrischen Vergleichsstudie, in der nierentransplantierte Patienten entweder 3 bis 5 Monate nach der Transplantation von Tacrolimus auf Sirolimus umgestellt oder weiter mit Tacrolimus behandelt wurden, war nach 2 Jahren kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Nierenfunktion feststellbar. In der auf Sirolimus umgestellten Gruppe kam es im Vergleich zur Tacrolimus-Gruppe zu mehr unerwünschten Ereignissen (99,2 % vs. 91,1 %,  $p = 0,002^*$ ) und mehr Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (26,7 % vs. 4,1 %,  $p < 0,001^*$ ). Die Inzidenz biopsiebestätigter akuter Abstoßungsreaktionen war bei Patienten in der Sirolimus-Gruppe (11, 8,4 %) nach 2 Jahren höher ( $p = 0,020^*$ ) als in der Tacrolimus-Gruppe (2, 1,6 %). Die meisten Abstoßungsreaktionen in der Sirolimus-Gruppe waren leichtgradig (8 von 9 [89 %] T-Zell-vermittelte BCAR, 2 von 4 [50 %] Antikörper-vermittelte BCAR). Patienten mit sowohl Antikörper- als auch T-Zell-vermittelter Abstoßungsreaktion in derselben Biopsieprobe wurden für beide Kategorien gezählt. Bei den auf Sirolimus umgestellten Patienten wurde häufiger neu auftretender Diabetes mellitus festgestellt (18,3 % vs. 5,6 %,  $p = 0,025^*$ ), definiert als  $\geq 30$  Tage kontinuierliche oder mindestens 25 Tage ununterbrochene (ohne Pause) Verwendung beliebiger Antidiabetika nach der Randomisierung sowie Nüchternblutglukose  $\geq 126$  mg/dl oder Nicht-Nüchternblutglukose  $\geq 200$  mg/dl nach der Randomisierung. In der Sirolimus-Gruppe kam es seltener zu Plattenepithelkarzinomen der Haut (0 % vs. 4,9 %). \*Hinweis: die p-Werte wurden für Mehrfachtests nicht kontrolliert.

In zwei multizentrischen klinischen Studien wiesen nierentransplantierte *De-novo*-Patienten, die mit Sirolimus, Mycophenolatmofetil (MMF), Kortikosteroiden und einem IL-2-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, eine signifikant höhere akute Abstoßungsrate und eine zahlenmäßig höhere Todesrate im Vergleich zu den Patienten auf, die mit einem Calcineurin-Inhibitor, MMF, Kortikosteroiden und einem IL-2-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Die Nierenfunktion war in den *De-novo*-Sirolimus-Behandlungsarmen ohne Calcineurin-Inhibitor nicht besser. In einer der Studien wurde ein verkürztes Dosierungsschema von Daclizumab angewendet.

In einer randomisierten vergleichenden Untersuchung von Ramipril versus Placebo hinsichtlich der Prävention von Proteinurie bei nierentransplantierten Patienten, die von Calcineurin-Inhibitoren auf Sirolimus umgestellt wurden, wurde im Verlauf von 52 Wochen ein Unterschied in der Anzahl der Patienten mit BCAR beobachtet [13 (9,5 %) bzw. 5 (3,2 %);  $p = 0,073$ ]. Patienten, die zunächst mit Ramipril 10 mg behandelt wurden, hatten eine höhere BCAR-Rate (15 %) als Patienten, die zunächst mit Ramipril 5 mg (5 %) behandelt wurden. Die meisten Abstoßungsreaktionen traten in den ersten 6 Monaten nach der Umstellung auf und wiesen einen geringen Schweregrad auf; während der Studie wurden keine Transplantatverluste berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Patienten mit sporadischer Lymphangioliomyomatose (S-LAM)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rapamune zur Behandlung von S-LAM wurden in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie untersucht, in der Rapamune (Dosisanpassung auf 5 bis 15 ng/ml) über einen 12-monatigen Behandlungszeitraum mit Placebo verglichen wurde, gefolgt von einer 12-monatigen Beobachtungsphase bei Patienten mit TSC-LAM oder S-LAM. In 13 Prüfbüros in den USA, Kanada und Japan wurden 89 Patienten in die Studie aufgenommen, davon 81 Patienten mit S-LAM. Von den Patienten mit S-LAM wurden 39 auf Placebo und 42 auf Rapamune randomisiert. Wichtigstes Einschlusskriterium war eine Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second) nach Bronchodilatation von  $\leq 70\%$  des Sollwerts während des Baseline-Termins. In die Studie aufgenommene Patienten mit S-LAM wiesen eine mäßig fortgeschrittene Lungenerkrankung auf, mit einer FEV<sub>1</sub> zu Baseline von  $49,2 \pm 13,6\%$  (Mittelwert  $\pm$  SD) des Sollwerts. Primärer Endpunkt der Studie war der Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Rate der FEV<sub>1</sub>-Veränderung (Steigung der Kurve). Während der Behandlungsphase bei Patienten mit S-LAM betrug die Steigung für die FEV<sub>1</sub> (Mittelwert  $\pm$  SE) in der Placebo-Gruppe  $-12 \pm 2$  ml pro Monat und in der Rapamune-Gruppe  $0,3 \pm 2$  ml pro Monat ( $p < 0,001$ ). Die absolute Differenz zwischen den Gruppen in Bezug auf die mittlere Veränderung der FEV<sub>1</sub> während der Behandlungsphase betrug 152 ml bzw. etwa 11 % der mittleren FEV<sub>1</sub> bei der Aufnahme in die Studie.

Im Vergleich zur Placebo-Gruppe gab es in der Sirolimus-Gruppe bei Patienten mit S-LAM eine Verbesserung von Baseline bis Monat 12 in Bezug auf die Messwerte für die forcierte Vitalkapazität ( $-12 \pm 3$  vs.  $7 \pm 3$  ml pro Monat,  $p < 0,001$ ), VEGF-D im Serum (vascular endothelial growth factor D,  $-8,6 \pm 15,2$  vs.  $-85,3 \pm 14,2$  pg/ml pro Monat,  $p < 0,001$ ), und Lebensqualität (Score auf der Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL]:  $-0,3 \pm 0,2$  vs.  $0,4 \pm 0,2$  pro Monat,  $p = 0,022$ ) und funktionelle Leistungsfähigkeit ( $-0,009 \pm 0,005$  vs.  $0,004 \pm 0,004$  pro Monat,  $p = 0,044$ ). Im untersuchten Zeitraum wurde bei Patienten mit S-LAM keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen festgestellt in Bezug auf funktionelle Residualkapazität, 6-Minuten-Gehtest, Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid und Score für das allgemeine Wohlbefinden.

### Kinder und Jugendliche

Rapamune wurde in einer 36-monatigen kontrollierten klinischen Studie untersucht, in die nierentransplantierte Patienten im Alter von unter 18 Jahren mit einem als hoch eingeschätzten immunologischen Risiko, definiert als Vorgeschichte mit einer oder mehreren Episoden einer akuten Abstoßung eines allogenen Transplantats und/ oder Auftreten einer chronischen Transplantatnephropathie in einem Nierenbiopsat, eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder Rapamune (Sirolimus-Zielkonzentrationen: 5 bis 15 ng/ml) in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor und Kortikosteroiden oder eine Calcineurin-Inhibitor-basierte Immunsuppression ohne Rapamune. In der Rapamune-Gruppe konnte eine Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich des erstmaligen Auftretens einer bioptisch bestätigten akuten Abstoßungsreaktion, Transplantatverlust oder Tod nicht gezeigt werden. In jeder Gruppe trat ein Todesfall auf. Die Anwendung von Rapamune in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren und Kortikosteroiden war mit einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, Serumlipidanomalien (einschließlich, aber nicht begrenzt auf erhöhte Serumtriglyzeride und Gesamtcholesterin) sowie Harnwegsinfektionen verbunden (siehe Abschnitt 4.8).

Ein inakzeptabel häufiges Auftreten von PTLD wurde in einer pädiatrischen klinischen Transplantationsstudie beobachtet, wenn Kindern und Jugendlichen Sirolimus in nicht reduzierter Dosis zusätzlich zu Calcineurin-Inhibitoren in nicht reduzierter Dosis mit Basiliximab und Kortikosteroiden gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8).

In einer retrospektiven Überprüfung der hepatischen Venenverschlusskrankheit (VOD) bei Patienten, die eine myeloablative Stammzelltransplantation in Verbindung mit Cyclophosphamid und einer Ganzkörperbestrahlung erhalten hatten, wurde bei mit Rapamune behandelten Patienten eine erhöhte Inzidenz der Lebervenenverschlusskrankheit beobachtet, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Folgenden sind zunächst die allgemeinen pharmakokinetischen Informationen zusammengefasst, die zumeist auf der Rapamune Lösung zum Einnehmen basieren. Spezifische Informationen, die sich direkt auf die Darreichungsform Tablette beziehen, sind in dem Abschnitt *Tablette zum Einnehmen* zusammengefasst.

### Lösung zum Einnehmen

Nach Anwendung der Rapamune Lösung zum Einnehmen wird Sirolimus schnell resorbiert, wobei die Zeit bis zur maximalen Konzentration nach Einnahme einer Einzeldosis bei gesunden Probanden etwa 1 Stunde und nach Anwendung oraler Mehrfachdosen bei stabilen nierentransplantierten Patienten etwa 2 Stunden beträgt. Die systemische Verfügbarkeit von Sirolimus in Kombination mit gleichzeitig angewendetem Ciclosporin (Sandimmun) beträgt etwa 14 %. Bei wiederholter Anwendung ist die mittlere Sirolimus-Konzentration im Blut ungefähr um das 3-Fache erhöht. Für stabile nierentransplantierte Patienten betrug die terminale Halbwertszeit nach mehrfacher oraler Anwendung  $62 \pm 16$  Stunden. Die effektive Halbwertszeit ist jedoch kürzer, und die mittleren Konzentrationen im Steady State wurden nach 5 bis 7 Tagen erreicht. Das Blut-Plasma-Verhältnis (B/P) von 36 zeigt, dass Sirolimus stark in feste Blutbestandteile übergeht.

Bei Sirolimus handelt es sich um ein Substrat sowohl für Cytochrom P450 IIIA4 (CYP3A4) als auch für das P-Glykoprotein. Sirolimus wird in beträchtlichem Ausmaß über O-Demethylierung und/ oder Hydroxylierung metabolisiert. Sieben Hauptmetaboliten, einschließlich Hydroxyl-, Demethyl- und Hydroxydemethyl-Sirolimus, können im Vollblut identifiziert werden. Sirolimus ist der Hauptbestandteil in menschlichem Vollblut und bewirkt mehr als 90 % der immunsuppressiven Aktivität. Nach einer Einzelgabe von [ $^{14}\text{C}$ ]-Sirolimus an gesunde Probanden wurde der größte Teil (91,1 %) der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden, und nur ein kleiner Teil (2,2 %) wurde mit dem Urin ausgeschieden.

Klinische Studien mit Rapamune schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten über 65 Jahren ein, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob diese anders reagieren als jüngere Patienten. Die an 35 nierentransplantierten Patienten im Alter von über 65 Jahren beobachteten Sirolimus-Talspiegel waren mit denjenigen Erwachsener zwischen 18 und 65 Jahren ( $n = 822$ ) vergleichbar.

Bei pädiatrischen Dialysepatienten (30- bis 50%ige Reduktion der glomerulären Filtrationsrate) zwischen 5 und 11 Jahren bzw. 12 und 18 Jahren war die mittlere auf das Körpergewicht normalisierte CL/F bei jüngeren pädiatrischen Patienten größer (580 ml/h/kg) als bei älteren pädiatrischen Patienten (450 ml/h/kg) im Vergleich zu Erwachsenen (287 ml/h/kg). Die Individuen innerhalb der Altersgruppen zeigten eine hohe Variabilität.

Die Sirolimus-Konzentrationen wurden in konzentrationskontrollierten Studien mit pädiatrischen nierentransplantierten Patienten, welche außerdem Ciclosporin und Kortikosteroide erhielten, gemessen. Das Ziel für die Talspiegelkonzentrationen betrug 10 bis 20 ng/ml. Im Steady State erhielten 8 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mittlere Dosen  $\pm$  Standardabweichung von  $1,75 \pm 0,71$  mg/Tag ( $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm 0,43$  mg/m<sup>2</sup>), während 14 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren mittlere Dosen  $\pm$  Standardabweichung von  $2,79 \pm 1,25$  mg/Tag ( $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>) erhielten. Die jüngeren Kinder hatten eine höhere auf das Körpergewicht normalisierte CL/F (214 ml/h/kg) im Vergleich zu Jugendlichen (136 ml/h/kg). Diese Daten deuten darauf hin, dass jüngere Kinder eventuell höhere körperlängsadjustierte Dosen als Jugendliche und Erwachsene benötigen, um ähnliche Zielkonzentrationen zu erreichen. Die Entwicklung solcher speziellen Dosierungsempfehlungen für Kinder bedarf jedoch noch weiterer Daten, um definitiv bestätigt zu werden.

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) waren die Mittelwerte für die Sirolimus-AUC und  $-t_{1/2}$  im Vergleich zu normalen, gesunden Probanden um 61 % bzw. um 43 % erhöht und die CL/F um 33 % erniedrigt. Bei Patienten mit

schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) waren die Mittelwerte für die Sirolimus-AUC und  $-t_{1/2}$  im Vergleich zu normalen, gesunden Probanden um 210 % bzw. um 170 % erhöht und die CL/F um 67 % erniedrigt. Die bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen beobachteten längeren Halbwertszeiten verzögern das Erreichen des Steady State.

#### Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Sirolimus waren in den verschiedenen Populationen mit Nierenfunktionen von „normal“ bis „nicht mehr vorhanden“ (Dialysepatienten) ähnlich.

#### Tablette zum Einnehmen

Ein Vergleich der  $C_{max}$ -Werte zeigte, dass die 0,5-mg-Tablette nicht vollständig bioäquivalent zu den 1-mg-, 2-mg- und 5-mg-Tabletten ist. Daher sollten nicht mehrere 0,5-mg-Tabletten als Ersatz für andere Stärken eingenommen werden.

Bei gesunden Probanden liegt die mittlere Bioverfügbarkeit von Sirolimus nach Anwendung einer Tablette ungefähr 27 % höher als bei der Lösung zum Einnehmen. Der mittlere  $C_{max}$ -Wert war um 35 % erniedrigt und der mittlere  $t_{max}$ -Wert um 82 % erhöht. Der Unterschied in der Bioverfügbarkeit war unter Steady-State-Bedingungen bei nierentransplantierten Patienten geringer, die therapeutische Gleichwertigkeit wurde in einer randomisierten Studie an 477 Patienten aufgezeigt. Wenn Patienten von der Lösung zum Einnehmen auf Tabletten oder umgekehrt umgestellt werden, sollte die gleiche Dosis eingenommen und der Sirolimus-Talspiegel 1 bis 2 Wochen später kontrolliert werden, um das Erreichen des empfohlenen Zielbereichs zu gewährleisten. Es sollten ebenfalls Kontrollen der Vollblut-Talspiegel durchgeführt werden, wenn eine Umstellung auf andere Tablettenstärken erfolgt.

Bei 24 gesunden Probanden, die Rapamune Tabletten mit einer fettreichen Mahlzeit erhielten, war ein Anstieg der  $C_{max}$ -,  $t_{max}$ - und AUC-Werte von 65 %, 32 % bzw. 23 % zu beobachten. Um die Variabilität zu minimieren, sollten Rapamune Tabletten durchgängig entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Grapefruitsaft beeinflusst den durch CYP3A4 vermittelten Metabolismus und darf daher nicht verwendet werden.

Nach Einnahme von Rapamune Tabletten (5 mg) sind die Sirolimus-Spiegel bei gesunden Probanden dosisproportional zwischen 5 und 40 mg.

Klinische Studien mit Rapamune schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten über 65 Jahren ein, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob diese anders reagieren als jüngere Patienten. Die Ergebnisse, die nach der Verabreichung von Rapamune-Tabletten an 12 nierentransplantierte Patienten von über 65 Jahren beobachtet wurden, waren mit denjenigen bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren (n = 167) vergleichbar.

*Initialtherapie (für 2 bis 3 Monate nach der Transplantation):* Bei den meisten Patienten, die Rapamune Tabletten mit einer Initialdosis von 6 mg und einer anschließenden täglichen Erhaltungsdosis von 2 mg erhielten, erreichten die Sirolimus-Vollblut-Talspiegel rasch Steady-State-Konzentrationen innerhalb des empfohlenen Zielbereichs von 4 bis 12 ng/ml (Vollblut-Talspiegel bestimmt mit chromatographischer Methode). Bei einer täglichen Dosis von 2 mg Rapamune Tabletten, die 13 nierentransplantierte Patienten in Kombination mit Ciclosporin Mikroemulsion (4 Stunden vor Rapamune Tabletten) und Kortikosteroiden einnahmen, ergaben sich auf Grundlage der vorliegenden 1- und 3-Monats-Daten nach Transplantation folgende pharmakokinetische Parameter von Sirolimus:  $C_{min,ss}$ :  $7,39 \pm 2,18$  ng/ml;  $C_{max,ss}$ :  $15,0 \pm 4,9$  ng/ml;  $t_{max,ss}$ :  $3,46 \pm 2,40$  Stunden;  $AUC_{\tau,ss}$ :  $230 \pm 67$  ng•h/ml; CL/F/WT:  $139 \pm 63$  ml/h/kg (Parameter berechnen sich aus LC-MS/MS Untersuchungsergebnissen). In derselben klinischen Studie waren die entsprechenden Ergebnisse für die Lösung zum Einnehmen  $C_{min,ss}$ :  $5,40 \pm 2,50$  ng/ml;  $C_{max,ss}$ :  $14,4 \pm 5,3$  ng/ml;  $t_{max,ss}$ :  $2,12 \pm 0,84$  Stunden;  $AUC_{\tau,ss}$ :  $194 \pm 78$  ng•h/ml; CL/F/W:  $173 \pm 50$  ml/h/kg. Gemäß der Ergebnisse der LC-MS/MS-Untersuchung korrelierten die Sirolimus-Talspiegel im Vollblut signifikant mit dem  $AUC_{\tau,ss}$ -Wert ( $r^2 = 0,85$ ).

Die mittleren Talspiegel (10., 90. Perzentile; bezogen auf chromatographische Werte) und täglichen Dosen betragen basierend auf der Beobachtung aller Patienten während der Ciclosporin-Phase  $8,6 \pm 3,0$  ng/ml (5,0 bis 13 ng/ml) bzw.  $2,1 \pm 0,70$  mg (1,5 bis 2,7 mg) (siehe Abschnitt 4.2).

*Erhaltungstherapie:* Von Monat 3 bis Monat 12 nach Absetzen der Ciclosporin-Dosis betragen die mittleren (10., 90. Perzentile) Talspiegel (bezogen auf chromatographische Werte) und täglichen Dosen  $19 \pm 4,1$  ng/ml (14 bis 24 ng/ml) bzw.  $8,2 \pm 4,2$  mg (3,6 mg bis 13,6 mg) (siehe Abschnitt 4.2). Deshalb lag die Sirolimusdosis etwa um das 4-Fache höher, um sowohl dem Fehlen der pharmakokinetischen Wechselwirkung mit Ciclosporin (2-facher Anstieg) als auch dem erhöhten immunsuppressiven Bedarf bei Abwesenheit von Ciclosporin (2-facher Anstieg) Rechnung zu tragen.

### Lymphangioliomyomatose (LAM)

In einer klinischen Studie an Patienten mit LAM lag die mediane Vollblut-Talspiegelkonzentration von Sirolimus nach 3 Wochen Behandlung mit Sirolimus-Tabletten mit einer Dosis von 2 mg/Tag bei 6,8 ng/ml (Interquartilbereich 4,6 bis 9,0 ng/ml; n = 37). Unter Konzentrationsüberwachung (Zielkonzentration 5 bis 15 ng/ml) betrug die mediane Sirolimus-Konzentration am Ende der 12-monatigen Behandlung 6,8 ng/ml (Interquartilbereich 5,9 bis 8,9 ng/ml; n = 37).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren wie folgt: Pankreasinzell-Vakuolisierung, testikuläre Tubulusdegeneration, gastrointestinale Ulzeration, Knochenfrakturen und Kallus, hepatische Hämatopoese und pulmonale Phospholipidose.

Sirolimus war *in vitro* nicht mutagen in Ames-Tests, im Chromosomenaberrationstest in CHO-Zellen und im Maus-Lymphoma-Assay sowie *in vivo* im Maus-Mikronukleus-Test.

Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten zeigten ein gehäuftes Auftreten von Lymphomen (männliche und weibliche Mäuse), Leberzelladenomen und -karzinomen (männliche Mäuse) und granulozytärer Leukämie (weibliche Mäuse). Bösartige Neubildungen (Lymphom) können bekanntermaßen aufgrund der chronischen Anwendung immunsuppressiver Substanzen auftreten und wurden bei Patienten in seltenen Fällen berichtet. Bei Mäusen stieg die Zahl der chronisch-ulzerativen Hautläsionen an. Die Veränderungen basierten möglicherweise auf der chronischen Immunsuppression. Testikuläre interstitielle Zelladenome bei Ratten deuten auf eine speziesabhängige Antwort auf Spiegel des luteinisierenden Hormons hin, was aber allgemein als klinisch kaum relevant angesehen wird.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurde bei männlichen Ratten eine verringerte Fertilität beobachtet. Von teilweise reversibler Reduktion der Spermienmenge wurde in einer Studie mit Ratten über einen Zeitraum von 13 Wochen berichtet. Verminderungen des Hodengewichts und/ oder histologische Läsionen (z. B. tubuläre Atrophie und tubuläre Riesenzellen) wurden bei Ratten und in einer Studie mit Affen beobachtet. Bei Ratten führte die Gabe von Sirolimus zu Embryo-/ Fetotoxizität, die sich in Sterblichkeit und reduziertem Fetalgewicht (bei gleichzeitig verzögerter Skelettossifikation) zeigte (siehe Abschnitt 4.6).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Macrogol

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Talkum

Tablettenüberzug:

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten

Macrogol  
Glycerolmonooleat  
Pharmazeutische Glasur (Schellack)  
Calciumsulfat  
Mikrokristalline Cellulose  
Sucrose  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisenoxide und -hydroxide (E 172)  
Poloxamer 188  
all-rac-alpha-Tocopherol  
Povidon  
Carnaubawachs  
Druckfarbe (Schellack, Eisen(III)-oxid, Propylenglycol, Ammoniak, Simeticon)

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten

Macrogol  
Glycerolmonooleat  
Pharmazeutische Glasur (Schellack)  
Calciumsulfat  
Mikrokristalline Cellulose  
Sucrose  
Titandioxid (E 171)  
Poloxamer 188  
all-rac-alpha-Tocopherol  
Povidon  
Carnaubawachs  
Druckfarbe (Schellack, Eisen(III)-oxid, Propylenglycol, Ammoniak, Simeticon)

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten

Macrogol  
Glycerolmonooleat  
Pharmazeutische Glasur (Schellack)  
Calciumsulfat  
Mikrokristalline Cellulose  
Sucrose  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisenoxide und -hydroxide (E 172)  
Poloxamer 188  
all-rac-alpha-Tocopherol  
Povidon  
Carnaubawachs  
Druckfarbe (Schellack, Eisen(III)-oxid, Propylenglycol, Ammoniak, Simeticon)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten  
2 Jahre

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten  
3 Jahre

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten  
3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klare Polyvinylchlorid (PVC)/ Polyethylen (PE)/ Polychlorotrifluoroethylen (Aclar)-Aluminium-Blisterpackungen in Packungen mit 30 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten  
EU/1/01/171/013-014

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten  
EU/1/01/171/007-008

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten  
EU/1/01/171/009-010

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. März 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

**Rapamune 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen:**

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane Havant  
Hants PO9 2NG  
Vereinigtes Königreich

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

**Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten, Rapamune 1 mg überzogene Tabletten, Rapamune 2 mg überzogene Tabletten:**

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Deutschland

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP

beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ANGABEN AUF DEM ÄUSSEREN 60 ml UMKARTON (ENTHÄLT DIE SPRITZEN UND FLASCHE IM UMKARTON)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rapamune 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Sirolimus

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 ml Rapamune enthält 1 mg Sirolimus.  
Jede 60 ml-Flasche Rapamune enthält 60 mg Sirolimus.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Unter anderem enthalten: Ethanol, Sojafettsäuren. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Lösung zum Einnehmen  
1 Flasche  
30 Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen  
1 Spritzenadapter  
1 Transportbehälter

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch der Flasche den Inhalt innerhalb von 30 Tagen verbrauchen.

Nach Füllen der Applikationsspritze den Inhalt innerhalb von 24 Stunden verbrauchen.

Nach Verdünnung die Zubereitung sofort verwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/171/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rapamune 1 mg/ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**MITTLERER UMKARTON: 60 ml FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rapamune 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Sirolimus

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 ml Rapamune enthält 1 mg Sirolimus.  
Jede 60 ml-Flasche Rapamune enthält 60 mg Sirolimus.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Unter anderem enthalten: Ethanol, Sojafettsäuren. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Lösung zum Einnehmen  
60-ml-Flasche

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch der Flasche den Inhalt innerhalb von 30 Tagen verbrauchen.

Nach Füllen der Applikationsspritze den Inhalt innerhalb von 24 Stunden verbrauchen.



Nach Verdünnung die Zubereitung sofort verwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/171/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHEN-ETIKETT: 60 ml FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rapamune 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Sirolimus

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 ml Rapamune enthält 1 mg Sirolimus.  
Jede 60 ml-Flasche Rapamune enthält 60 mg Sirolimus.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Unter anderem enthalten: Ethanol, Sojafettsäuren. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 ml Lösung zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Flasche geöffnet am (Datum):

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Nach Anbruch der Flasche den Inhalt innerhalb von 30 Tagen verbrauchen.  
Nach Füllen der Applikationsspritze den Inhalt innerhalb von 24 Stunden verbrauchen.  
Nach Verdünnung die Zubereitung sofort verwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/171/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON - PACKUNGEN ZU 30 UND 100 TABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten  
Sirolimus

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 überzogene Tablette enthält 0,5 mg Sirolimus.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat, Sucrose. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 überzogene Tabletten  
100 überzogene Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nicht zerdrücken, kauen oder teilen.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.  
Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rapamune 0,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rapamune 0,5 mg Tabletten  
Sirolimus

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**  
**UMKARTON - PACKUNGEN ZU 30 UND 100 STÜCK**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten  
Sirolimus

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 überzogene Tablette enthält 1 mg Sirolimus.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Unter anderem enthalten: Lactose-Monohydrat, Sucrose. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 überzogene Tabletten  
100 überzogene Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Nicht zerdrücken, kauen oder teilen  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.  
Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rapamune 1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rapamune 1 mg Tabletten  
Sirolimus

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
UMKARTON - PACKUNGEN ZU 30 UND 100 STÜCK**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten  
Sirolimus

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 überzogene Tablette enthält 2 mg Sirolimus.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Unter anderem enthalten: Lactose-Monohydrat, Sucrose. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 überzogene Tabletten  
100 überzogene Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Nicht zerdrücken, kauen oder teilen  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.  
Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rapamune 2 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rapamune 2 mg Tabletten  
Sirolimus

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Rapamune 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen** Sirolimus

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Rapamune und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rapamune beachten?
3. Wie ist Rapamune einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rapamune aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Rapamune und wofür wird es angewendet?**

Rapamune enthält den Wirkstoff Sirolimus, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Immunsuppressiva genannt werden. Es hilft, das Immunsystem Ihres Körpers unter Kontrolle zu halten, nachdem Sie ein Nierentransplantat erhalten haben.

Rapamune wird bei Erwachsenen eingesetzt, um die Abstoßung einer transplantierten Niere durch Ihren Körper zu verhindern. Normalerweise wird es mit anderen Arzneimitteln zur Unterdrückung des Immunsystems (Immunsuppressiva) kombiniert, die man als Kortikosteroide bezeichnet, und vorübergehend (in den ersten 2 bis 3 Monaten) auch zusammen mit Ciclosporin gegeben.

Rapamune wird außerdem für die Behandlung von Patienten mit sporadischer Lymphangioliomyomatose (S-LAM) mit mittelschwerer Lungenerkrankung oder abnehmender Lungenfunktion eingesetzt. S-LAM ist eine seltene, fortschreitende Lungenerkrankung, die vor allem Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Häufigstes Symptom bei S-LAM ist Atemnot.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rapamune beachten?**

**Rapamune darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Sirolimus oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch auf Erdnüsse oder Soja reagieren.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rapamune einnehmen

- wenn Sie Probleme mit der Leber haben oder eine Krankheit hatten, die sich möglicherweise auf Ihre Leber ausgewirkt hat. Sagen Sie dies bitte Ihrem Arzt, weil diese Umstände die Dosis

von Rapamune, die Sie erhalten, beeinflussen können oder dazu führen, dass Sie sich zusätzlichen Bluttests unterziehen müssen.

- Rapamune kann, wie andere immunsuppressive Arzneimittel, die Fähigkeit Ihres Körpers zur Infektionsabwehr beeinträchtigen und das Risiko erhöhen, Krebs der lymphatischen Gewebe oder der Haut zu entwickeln.
- Wenn Sie einen Body-Mass-Index (BMI) von mehr als 30 kg/m<sup>2</sup> haben, ist bei Ihnen möglicherweise das Risiko für Wundheilungsstörungen erhöht.
- wenn bei Ihnen ein hohes Risiko für eine Nierentransplantatabstoßung zu erwarten ist, wie zum Beispiel nach früherem Transplantatverlust durch eine Abstoßung.

Ihr Arzt wird Labortests durchführen, um den Rapamune-Spiegel in Ihrem Blut zu überwachen. Während der Behandlung mit Rapamune wird Ihr Arzt außerdem Labortests zur Überwachung der Nierenfunktion, der Blutfettwerte (Cholesterin und/ oder Triglyzeride) und möglicherweise der Leberfunktion durchführen.

Wegen des erhöhten Hautkrebsrisikos sollte die Einwirkungsmöglichkeit von Sonnenlicht und UV-Strahlung auf Ihre Haut durch das Tragen von schützender Kleidung und Verwendung von Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor eingeschränkt werden.

### **Kinder und Jugendliche**

Zur Anwendung von Rapamune bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Anwendung von Rapamune wird in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

### **Einnahme von Rapamune zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Manche Arzneimittel können die Wirkung von Rapamune beeinflussen; daher könnte eine Dosisanpassung von Rapamune erforderlich sein. Sie sollten Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere dann informieren, wenn Sie eines der im Nachfolgenden genannten Arzneimittel einnehmen:

- andere Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems,
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien verursacht werden (Antibiotika) oder Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, wie z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Troleandomycin, Rifabutin, Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol. Es wird nicht empfohlen, Rapamune zusammen mit Rifampicin, Ketoconazol oder Voriconazol einzunehmen.
- ein Bluthochdruckmittel oder Arzneimittel zur Behandlung von Herzkrankheiten, einschließlich Nicardipin, Verapamil und Diltiazem,
- Arzneimittel gegen Epilepsie, einschließlich Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin,
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren beziehungsweise anderen Magen-Darm-Erkrankungen eingesetzt werden, wie Cisaprid, Cimetidin, Metoclopramid,
- Bromocriptin (zur Behandlung der Parkinson-Krankheit und verschiedener hormoneller Beschwerden), Danazol (zur Behandlung von gynäkologischen Beschwerden) oder Proteasehemmer (etwa zur Behandlung von HIV und Hepatitis C, wie z. B. Ritonavir, Indinavir, Boceprevir und Telaprevir),
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte während einer Behandlung mit Rapamune vermieden werden. Bitte informieren Sie vor Impfungen Ihren Arzt oder Apotheker darüber, dass Sie Rapamune erhalten.

Die Anwendung von Rapamune kann zu erhöhten Konzentrationen von Cholesterin und Triglyzeriden (Blutfette) in Ihrem Blut führen, die behandlungsbedürftig werden können. Arzneimittel, die als

„Statine“ und „Fibrate“ bekannt sind und bei erhöhten Cholesterin- und Triglyzeridwerten angewendet werden, wurden mit einem erhöhten Risiko von Muskelabbau (Rhabdomyolyse) in Verbindung gebracht. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel zur Senkung Ihrer Blutfettwerte einnehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Rapamune mit Hemmstoffen des Angiotensin-umwandelnden Enzyms (ACE-Hemmer, eine Arzneimittelgruppe, die zur Senkung des Blutdrucks angewendet wird) kann zu allergischen Reaktionen führen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen.

### **Einnahme von Rapamune zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Rapamune sollte durchgängig entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Wenn Sie es bevorzugen, Rapamune mit Nahrungsmitteln einzunehmen, dann sollten Sie es immer mit Nahrungsmitteln einnehmen. Wenn Sie es bevorzugen, Rapamune ohne Nahrungsmittel einzunehmen, dann sollten Sie es immer ohne Nahrungsmittel einnehmen. Nahrungsmittel können sich auf die Arzneimittelmenge auswirken, die in Ihre Blutbahn gelangt. Die einheitliche Einnahme Ihres Arzneimittels führt dazu, dass die Höhe der Blutwerte von Rapamune gleichmäßiger bleibt.

Rapamune sollte nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/ Gebärfähigkeit**

Rapamune darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Während der Behandlung mit Rapamune und für weitere 12 Wochen nach Beendigung der Behandlung müssen Sie eine zuverlässige empfängnisverhütende Methode anwenden. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Rapamune in die Muttermilch übergeht. Patientinnen, die Rapamune einnehmen, sollten abstillen.

Eine verminderte Anzahl von Spermien wurde mit der Anwendung von Rapamune in Verbindung gebracht und normalisiert sich in der Regel nach dem Absetzen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Obwohl keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit durch die Einnahme von Rapamune zu erwarten sind, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Bedenken haben.

### **Rapamune enthält Ethanol (Alkohol)**

Rapamune enthält bis zu 2,5 Vol.-% Ethanol (Alkohol). Eine 6-mg-Anfangsdosis enthält bis zu 150 mg Alkohol, entsprechend 3 ml Bier oder 1,25 ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern. Alkohol kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinträchtigen oder verstärken.

Erhaltungsdosen von 4 mg oder weniger enthalten einen geringen Alkoholanteil (100 mg oder weniger), aufgrund dessen keine Gesundheitsgefährdung zu erwarten ist.

## **3. Wie ist Rapamune einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.



Ihr Arzt wird genau festlegen, in welcher Dosis und wie oft Sie Rapamune einnehmen müssen. Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes genau und ändern Sie die Dosierung niemals selbst.

Rapamune ist nur zum Einnehmen bestimmt. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Schwierigkeiten mit der Einnahme der Rapamune-Lösung haben.

Rapamune sollte durchgängig entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

#### Nierentransplantation

Ihr Arzt wird Ihnen so bald wie möglich nach der Nierentransplantation eine Initialdosis von 6 mg geben. Danach werden Sie jeden Tag 2 mg Rapamune einnehmen müssen, bis Sie von Ihrem Arzt eine andere Anweisung erhalten. Ihre Dosis wird in Abhängigkeit von dem Rapamune-Spiegel in Ihrem Blut angepasst. Es wird erforderlich sein, dass Ihr Arzt Bluttests zur Messung der Rapamune-Konzentrationen durchführt.

Wenn Sie auch Ciclosporin einnehmen, müssen Sie die beiden Arzneimittel in einem Abstand von ca. 4 Stunden einnehmen.

Es wird empfohlen, Rapamune zuerst in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden anzuwenden. Nach 3 Monaten kann Ihr Arzt entweder die Anwendung von Rapamune oder von Ciclosporin einstellen, da nicht empfohlen wird, diese Arzneimittel länger als für diesen Zeitraum zusammen einzunehmen.

#### Sporadische Lymphangioliomyomatose (S-LAM)

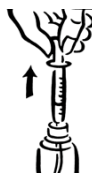
Ihr Arzt wird Ihnen jeden Tag 2 mg Rapamune geben, bis Sie von Ihrem Arzt eine andere Anweisung erhalten. Ihre Dosis wird in Abhängigkeit von dem Rapamune-Spiegel in Ihrem Blut angepasst. Es wird erforderlich sein, dass Ihr Arzt Bluttests zur Messung der Rapamune-Konzentrationen durchführt.

#### **Hinweise zur Verdünnung von Rapamune**

1. Entfernen Sie den Sicherheitsverschluss der Flasche, indem Sie die Markierungstreifen an dem Verschluss zusammendrücken und drehen. Führen Sie den Spritzenadapter in die Flasche ein, bis er mit der Oberkante der Flasche abschließt. Versuchen Sie nicht, den Spritzenadapter von der Flasche zu entfernen, wenn er einmal eingesetzt ist.



2. Führen Sie eine der Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit heruntergedrücktem Spritzenkolben in die Öffnung des Adapters ein.



3. Entnehmen Sie die exakte Menge Rapamune Lösung zum Einnehmen, die von Ihrem Arzt verschrieben wurde, indem Sie vorsichtig den Spritzenkolben der Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen hochziehen, bis sich die Unterkante der schwarzen Linie des Kolbens auf gleicher Höhe mit der entsprechenden Markierung auf der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen befindet. Die Flasche sollte bei der Entnahme der Lösung in aufrechter Position bleiben. Wenn während der Entnahme in der Applikationsspritze für

Zubereitungen zum Einnehmen Blasen entstehen, entleeren Sie die Rapamune-Lösung zurück in die Flasche und wiederholen Sie die Entnahme.



4. Möglicherweise wurden Sie angewiesen, Rapamune Lösung zum Einnehmen zu einer bestimmten Tageszeit einzunehmen. Wenn Sie Ihr Arzneimittel mit sich nehmen müssen, füllen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bis zur entsprechenden Markierung und setzen Sie eine Verschlusskappe so auf die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, dass sie sicher hält – die Kappe sollte einrasten. Legen Sie dann die verschlossene Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen in den mitgelieferten Transportbehälter. Wenn das Arzneimittel einmal in Spritzen abgefüllt ist, kann es bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) oder gekühlt aufbewahrt werden. Es muss dann innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden.



5. Entleeren Sie den Inhalt der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen in ein Glas- oder Plastikgefäß mit mindestens 60 ml Wasser oder Orangensaft. Eine Minute lang gut umrühren und alles sofort trinken. Das Glas mit mindestens 120 ml Wasser oder Orangensaft nochmals auffüllen, gut umrühren und sofort trinken. Es dürfen keine anderen Flüssigkeiten, insbesondere Grapefruitsaft, zur Verdünnung verwendet werden. Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und die Verschlusskappe sind zur einmaligen Verwendung bestimmt und sind dann zu entsorgen.



Die Lösung in der Flasche kann bei Aufbewahrung im Kühlschrank leichte Schlieren entwickeln. Bringen Sie in diesem Fall einfach Ihre Rapamune-Lösung zum Einnehmen auf Raumtemperatur und schütteln Sie sie behutsam. Das Vorhandensein dieser Schlieren beeinträchtigt die Qualität von Rapamune nicht.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Rapamune eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Arzneimittel eingenommen haben als verordnet, suchen Sie sofort einen Arzt auf oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme. Bringen Sie immer die etikettierte Arzneimittelflasche mit, auch wenn diese leer ist.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Rapamune vergessen haben**

Wenn Sie vergessen haben, Rapamune einzunehmen, nehmen Sie die Dosis ein, sobald Sie daran denken, jedoch nicht innerhalb von 4 Stunden vor bzw. nach der nächsten Ciclosporin-Dosis. Nehmen Sie danach Ihre Arzneimittel weiterhin wie üblich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, und nehmen Sie Rapamune und Ciclosporin immer in einem Abstand von ungefähr 4 Stunden ein. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Rapamune-Dosis ganz ausgelassen haben.

## **Wenn Sie die Einnahme von Rapamune abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Rapamune nicht ab, außer wenn Ihr Arzt Ihnen dies gesagt hat. Wenn Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels abbrechen, riskieren Sie, Ihr Transplantat zu verlieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Allergische Reaktionen**

Sie sollten **sofort Ihren Arzt aufsuchen**, wenn Sie an Symptomen leiden, wie z. B. einem angeschwollenen Gesicht, Zunge und/ oder Rachen (Pharynx) und/ oder Atemschwierigkeiten (Angioödem) oder einer Hautentzündung, bei der die Haut sich ablöst (exfoliative Dermatitis). Diese können Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion sein.

### **Nierenschädigung mit gleichzeitig verminderter Zahl an Blutzellen (thrombozytopenische Purpura/ hämolytisch-urämisches Syndrom)**

Wenn Rapamune gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen wird, die Calcineurin-Inhibitoren genannt werden (Ciclosporin oder Tacrolimus), kann das Risiko einer Nierenschädigung mit gleichzeitig verminderter Zahl der Blutplättchen und roten Blutkörperchen mit oder ohne Ausschlag (thrombozytopenische Purpura/ hämolytisch-urämisches Syndrom) erhöht sein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Symptome beobachten wie blaue Flecken, Hautausschlag, Veränderung Ihres Urins, oder Verhaltensänderungen oder irgendwelche andere Beschwerden auftreten, die schwerwiegend, ungewöhnlich oder langanhaltend sind.

### **Infektionen**

Rapamune reduziert die Abwehrmechanismen Ihres Körpers. Folglich wird Ihr Körper Infektionen nicht so gut wie gewöhnlich abwehren können. Wenn Sie Rapamune anwenden, erkranken Sie daher möglicherweise häufiger als üblich an Infektionen, z. B. an Infektionen der Haut, des Mundes, des Magen-Darm-Trakts, der Lungen und der Harnwege (siehe Auflistung unten). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Symptome beobachten, die schwerwiegend, ungewöhnlich oder langanhaltend sind.

### **Häufigkeiten der Nebenwirkungen**

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Nieren
- Schwellung des Körpers einschließlich Hände und Füße
- Schmerz
- Fieber
- Kopfschmerz
- erhöhter Blutdruck
- Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Übelkeit
- Verminderung der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen
- erhöhte Blutfette (Cholesterin und/ oder Triglyzeride), erhöhter Blutzucker, erniedrigter Kaliumwert im Blut, erniedrigter Phosphatspiegel im Blut, erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH) im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut
- Gelenkschmerzen

- Akne
- Harnwegsinfektionen
- Lungenentzündung und andere Infektionen durch Bakterien, Viren und Pilze
- verminderte Anzahl an Zellen im Blut, die Infektionen abwehren (weiße Blutkörperchen)
- Diabetes
- anormale Leberfunktionstests, erhöhte AST und/ oder ALT (Leberenzyme)
- Hautausschlag
- erhöhter Eiweißgehalt im Urin
- Menstruationsstörungen (einschließlich ausbleibender, seltener oder heftiger Perioden)
- verzögerte Wundheilung (dies kann das Auseinanderweichen einer chirurgischen Wunde oder das Aufklaffen der Wundnaht beinhalten)
- schneller Herzschlag
- Es gibt eine allgemeine Tendenz zur Flüssigkeitsansammlung in den verschiedenen Geweben.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen (einschließlich lebensbedrohlicher Infektionen)
- Blutgerinnsel in den Beinvenen
- Blutgerinnsel in der Lunge
- Mundschleimhautentzündung
- Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum
- Nierenschädigung mit gleichzeitig verminderter Anzahl an Blutplättchen und roten Blutkörperchen mit oder ohne Ausschlag (hämolytisch-urämisches Syndrom)
- Verminderung der weißen Blutkörperchen, die als neutrophile Leukozyten bezeichnet werden
- Verschlechterung der Knochensubstanz
- Entzündung, die zu einer Schädigung der Lunge führen kann, Flüssigkeitsansammlungen um die Lunge
- Nasenbluten
- Hautkrebs
- Niereninfektion
- Ovarialzysten
- Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel, die in einigen Fällen die Pumpfunktion des Herzens vermindern kann
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- allergische Reaktionen
- Gürtelrose
- Zytomegalievirus-Infektion

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Krebs des lymphatischen Gewebes (Lymphom/ lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation), gleichzeitige Verminderung der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen
- Lungenblutung
- Eiweiß im Urin, gelegentlich schwerwiegend und in Verbindung mit Nebenwirkungen wie z. B. Schwellungen
- Narbenbildung in der Niere, welche die Nierenfunktion vermindern kann
- Flüssigkeitsansammlung im Gewebe aufgrund unregelmäßiger Lymphfunktion
- verminderte Anzahl an Blutplättchen mit oder ohne Hautausschlag (thrombozytopenische Purpura)
- schwerwiegende allergische Reaktionen, die ein Abschälen der Haut verursachen können
- Tuberkulose
- Epstein-Barr-Virusinfektion
- Durchfall durch *Clostridium difficile*, mit Ansteckungsrisiko
- schwerwiegende Leberschädigung

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Anhäufung von Eiweiß in den Lungenbläschen, welche die Atmung beeinträchtigen kann
- schwerwiegende allergische Reaktionen, die sich auf die Blutgefäße auswirken können (siehe oben aufgeführter Abschnitt bzgl. allergischer Reaktionen)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), ein schwerwiegendes Syndrom des Nervensystems mit folgenden Symptomen: Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehverlust. Sollten mehrere dieser Symptome zusammen auftreten, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

S-LAM-Patienten haben ähnliche Nebenwirkungen wie nierentransplantierte Patienten. Zusätzlich kann es zu Gewichtsverlust kommen, von dem bis zu 1 von 10 behandelten Personen betroffen sein können.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Rapamune aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (bei 2 °C bis 8 °C).

Bewahren Sie Rapamune Lösung zum Einnehmen in der Originalflasche auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Öffnen der Flasche ist der Inhalt im Kühlschrank zu lagern und muss innerhalb von 30 Tagen aufgebraucht werden. Falls notwendig, können Sie die Flasche für einen kurzen Zeitraum, aber nicht länger als 24 Stunden, bei Raumtemperatur bis zu 25 °C aufbewahren.

Nachdem die Applikationsspritze mit Rapamune Lösung zum Einnehmen gefüllt wurde, darf sie maximal 24 Stunden bei Raumtemperatur, aber nicht über 25 °C, aufbewahrt werden.

Nach Verdünnung des Inhalts der Applikationsspritze mit Wasser oder Orangensaft ist die Zubereitung sofort einzunehmen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Rapamune enthält

Der Wirkstoff ist Sirolimus. Jeder ml Rapamune Lösung zum Einnehmen enthält 1 mg Sirolimus.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Polysorbat 80 (E 433) und Phosal 50 PG ((3-sn-Phosphatidyl)cholin (Lecithin) aus Sojabohnen, Propylenglycol, Glycerolmono/dialkanoat, Ethanol, Sojafettsäuren und Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.)).

### Wie Rapamune aussieht und Inhalt der Packung

Rapamune Lösung zum Einnehmen ist eine blassgelbe bis gelbe Lösung, die in einer 60-ml-Flasche geliefert wird.

Jede Packung enthält eine Flasche (Braunglas) mit 60 ml Rapamune Lösung, einen Spritzenadapter, 30 Applikationsspritzen (braunes Polypropylen) und einen Transportbehälter für die Spritze.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

#### Hersteller:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane Havant  
Hants PO9 2NG  
Vereinigtes Königreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### България

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

#### Magyarország

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

#### Česká Republika

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

#### Malta

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

#### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

#### Nederland

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

**Deutschland**

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

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**Portugal**

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

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

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

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

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

**Slovenská Republika**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### **Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten** **Rapamune 1 mg überzogene Tabletten** **Rapamune 2 mg überzogene Tabletten** Sirolimus

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Rapamune und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rapamune beachten?
3. Wie ist Rapamune einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rapamune aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Rapamune und wofür wird es angewendet?**

Rapamune enthält den Wirkstoff Sirolimus, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Immunsuppressiva genannt werden. Es hilft, das Immunsystem Ihres Körpers unter Kontrolle zu halten, nachdem Sie ein Nierentransplantat erhalten haben.

Rapamune wird bei Erwachsenen eingesetzt, um die Abstoßung einer transplantierten Niere durch Ihren Körper zu verhindern. Normalerweise wird es mit anderen Arzneimitteln zur Unterdrückung des Immunsystems (Immunsuppressiva) kombiniert, die man als Kortikosteroide bezeichnet, und vorübergehend (in den ersten 2 bis 3 Monaten) auch zusammen mit Ciclosporin gegeben.

Rapamune wird außerdem für die Behandlung von Patienten mit sporadischer Lymphangioliomyomatose (S-LAM) mit mittelschwerer Lungenerkrankung oder abnehmender Lungenfunktion eingesetzt. S-LAM ist eine seltene, fortschreitende Lungenerkrankung, die vor allem Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Häufigstes Symptom bei S-LAM ist Atemnot.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rapamune beachten?**

##### **Rapamune darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Sirolimus oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rapamune einnehmen

- wenn Sie Probleme mit der Leber haben oder eine Krankheit hatten, die sich möglicherweise auf Ihre Leber ausgewirkt hat. Sagen Sie dies bitte Ihrem Arzt, weil diese Umstände die Dosis

von Rapamune, die Sie erhalten, beeinflussen können oder dazu führen, dass Sie sich zusätzlichen Bluttests unterziehen müssen.

- Rapamune kann, wie andere immunsuppressive Arzneimittel, die Fähigkeit Ihres Körpers zur Infektionsabwehr beeinträchtigen und das Risiko erhöhen, Krebs der lymphatischen Gewebe oder der Haut zu entwickeln.
- Wenn Sie einen Body-Mass-Index (BMI) von mehr als 30 kg/m<sup>2</sup> haben, ist bei Ihnen möglicherweise das Risiko für Wundheilungsstörungen erhöht.
- wenn bei Ihnen ein hohes Risiko für eine Nierentransplantatabstoßung zu erwarten ist, wie zum Beispiel nach früherem Transplantatverlust durch eine Abstoßung.

Ihr Arzt wird Labortests durchführen, um den Rapamune-Spiegel in Ihrem Blut zu überwachen. Während der Behandlung mit Rapamune wird Ihr Arzt außerdem Labortests zur Überwachung der Nierenfunktion, der Blutfettwerte (Cholesterin und/ oder Triglyzeride) und möglicherweise der Leberfunktion durchführen.

Wegen des erhöhten Hautkrebsrisikos sollte die Einwirkungsmöglichkeit von Sonnenlicht und UV-Strahlung auf Ihre Haut durch das Tragen von schützender Kleidung und Verwendung von Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor eingeschränkt werden.

### **Kinder und Jugendliche**

Zur Anwendung von Rapamune bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Anwendung von Rapamune wird in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

### **Einnahme von Rapamune zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Manche Arzneimittel können die Wirkung von Rapamune beeinflussen; daher könnte eine Dosisanpassung von Rapamune erforderlich sein. Sie sollten Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere dann informieren, wenn Sie eines der im Nachfolgenden genannten Arzneimittel einnehmen:

- andere Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems,
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien verursacht werden (Antibiotika) oder Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, wie z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Troleandomycin, Rifabutin, Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol. Es wird nicht empfohlen, Rapamune zusammen mit Rifampicin, Ketoconazol oder Voriconazol einzunehmen.
- ein Bluthochdruckmittel oder Arzneimittel zur Behandlung von Herzkrankheiten, einschließlich Nicardipin, Verapamil und Diltiazem,
- Arzneimittel gegen Epilepsie, einschließlich Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin,
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren beziehungsweise anderen Magen-Darm-Erkrankungen eingesetzt werden, wie Cisaprid, Cimetidin, Metoclopramid,
- Bromocriptin (zur Behandlung der Parkinson-Krankheit und verschiedener hormoneller Beschwerden), Danazol (zur Behandlung von gynäkologischen Beschwerden) oder Proteasehemmer (etwa zur Behandlung von HIV und Hepatitis C, wie z. B. Ritonavir, Indinavir, Boceprevir und Telaprevir),
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte während einer Behandlung mit Rapamune vermieden werden. Bitte informieren Sie vor Impfungen Ihren Arzt oder Apotheker darüber, dass Sie Rapamune erhalten.

Die Anwendung von Rapamune kann zu erhöhten Konzentrationen von Cholesterin und Triglyzeriden (Blutfette) in Ihrem Blut führen, die behandlungsbedürftig werden können. Arzneimittel, die als „Statine“ und „Fibrate“ bekannt sind und bei erhöhten Cholesterin- und Triglyzeridwerten angewendet werden, wurden mit einem erhöhten Risiko von Muskelabbau (Rhabdomyolyse) in Verbindung gebracht. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel zur Senkung Ihrer Blutfettwerte einnehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Rapamune mit Hemmstoffen des Angiotensin-umwandelnden Enzyms (ACE-Hemmer, eine Arzneimittelgruppe, die zur Senkung des Blutdrucks angewendet wird) kann zu allergischen Reaktionen führen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen.

### **Einnahme von Rapamune zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Rapamune sollte durchgängig entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Wenn Sie es bevorzugen, Rapamune mit Nahrungsmitteln einzunehmen, dann sollten Sie es immer mit Nahrungsmitteln einnehmen. Wenn Sie es bevorzugen, Rapamune ohne Nahrungsmittel einzunehmen, dann sollten Sie es immer ohne Nahrungsmittel einnehmen. Nahrungsmittel können sich auf die Arzneimittelmenge auswirken, die in Ihre Blutbahn gelangt. Die einheitliche Einnahme Ihres Arzneimittels führt dazu, dass die Höhe der Blutwerte von Rapamune gleichmäßiger bleibt.

Rapamune sollte nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/ Gebärfähigkeit**

Rapamune darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Während der Behandlung mit Rapamune und für weitere 12 Wochen nach Beendigung der Behandlung müssen Sie eine zuverlässige empfängnisverhütende Methode anwenden. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Rapamune in die Muttermilch übergeht. Patientinnen, die Rapamune einnehmen, sollten abstillen.

Eine verminderte Anzahl von Spermien wurde mit der Anwendung von Rapamune in Verbindung gebracht und normalisiert sich in der Regel nach dem Absetzen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Obwohl keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit durch die Einnahme von Rapamune zu erwarten sind, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Bedenken haben.

### **Rapamune enthält Lactose und Sucrose**

Rapamune enthält 86,4 mg Lactose und bis zu 215,8 mg Sucrose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Rapamune einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird genau festlegen, in welcher Dosis und wie oft Sie Rapamune einnehmen müssen. Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes genau und ändern Sie die Dosierung niemals selbst.

Rapamune ist nur zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten dürfen nicht zerdrückt, gekaut oder geteilt werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Schwierigkeiten mit der Tabletteneinnahme haben.

Es sollten nicht mehrere 0,5-mg-Tabletten als Ersatz für die 1-mg-Tablette oder 2-mg-Tablette eingenommen werden, da die verschiedenen Stärken nicht direkt untereinander austauschbar sind.

Rapamune sollte durchgängig entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

#### Nierentransplantation

Ihr Arzt wird Ihnen so bald wie möglich nach der Nierentransplantation eine Initialdosis von 6 mg geben. Danach werden Sie jeden Tag 2 mg Rapamune einnehmen müssen, bis Sie von Ihrem Arzt eine andere Anweisung erhalten. Ihre Dosis wird in Abhängigkeit von dem Rapamune-Spiegel in Ihrem Blut angepasst. Es wird erforderlich sein, dass Ihr Arzt Bluttests zur Messung der Rapamune-Konzentrationen durchführt.

Wenn Sie auch Ciclosporin einnehmen, müssen Sie die beiden Arzneimittel in einem Abstand von ca. 4 Stunden einnehmen.

Es wird empfohlen, Rapamune zuerst in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden anzuwenden. Nach 3 Monaten kann Ihr Arzt entweder die Anwendung von Rapamune oder von Ciclosporin einstellen, da nicht empfohlen wird, diese Arzneimittel länger als für diesen Zeitraum zusammen einzunehmen.

#### Sporadische Lymphangioliomyomatose (S-LAM)

Ihr Arzt wird Ihnen jeden Tag 2 mg Rapamune geben, bis Sie von Ihrem Arzt eine andere Anweisung erhalten. Ihre Dosis wird in Abhängigkeit von dem Rapamune-Spiegel in Ihrem Blut angepasst. Es wird erforderlich sein, dass Ihr Arzt Bluttests zur Messung der Rapamune-Konzentrationen durchführt.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Rapamune eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Arzneimittel eingenommen haben als verordnet, suchen Sie sofort einen Arzt auf oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme. Bringen Sie immer die Tablettenpackung mit, auch wenn diese leer ist.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Rapamune vergessen haben**

Wenn Sie vergessen haben, Rapamune einzunehmen, nehmen Sie die Dosis ein, sobald Sie daran denken, jedoch nicht innerhalb von 4 Stunden vor bzw. nach der nächsten Ciclosporin-Dosis. Nehmen Sie danach Ihre Arzneimittel weiterhin wie üblich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, und nehmen Sie Rapamune und Ciclosporin immer in einem Abstand von ungefähr 4 Stunden ein. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Rapamune-Dosis ganz ausgelassen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Rapamune abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Rapamune nicht ab, außer wenn Ihr Arzt Ihnen dies gesagt hat. Wenn Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels abbrechen, riskieren Sie, Ihr Transplantat zu verlieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Allergische Reaktionen**

Sie sollten **sofort Ihren Arzt aufsuchen**, wenn Sie an Symptomen leiden, wie z. B. einem angeschwollenen Gesicht, Zunge und/ oder Rachen (Pharynx) und/ oder Atemschwierigkeiten (Angioödem) oder einer Hautentzündung, bei der die Haut sich ablöst (exfoliative Dermatitis). Diese können Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion sein.

##### **Nierenschädigung mit gleichzeitig verminderter Zahl an Blutzellen (thrombozytopenische Purpura/ hämolytisch-urämisches Syndrom)**

Wenn Rapamune gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen wird, die Calcineurin-Inhibitoren genannt werden (Ciclosporin oder Tacrolimus), kann das Risiko einer Nierenschädigung mit gleichzeitig verminderter Zahl der Blutplättchen und roten Blutkörperchen mit oder ohne Ausschlag (thrombozytopenische Purpura/ hämolytisch-urämisches Syndrom) erhöht sein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Symptome beobachten wie blaue Flecken, Hautausschlag, Veränderung Ihres Urins, oder Verhaltensänderungen oder irgendwelche andere Beschwerden auftreten, die schwerwiegend, ungewöhnlich oder langanhaltend sind.

##### **Infektionen**

Rapamune reduziert die Abwehrmechanismen Ihres Körpers. Folglich wird Ihr Körper Infektionen nicht so gut wie gewöhnlich abwehren können. Wenn Sie Rapamune anwenden, erkranken Sie daher möglicherweise häufiger als üblich an Infektionen, z. B. an Infektionen der Haut, des Mundes, des Magen-Darm-Trakts, der Lungen und der Harnwege (siehe Auflistung unten). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Symptome beobachten, die schwerwiegend, ungewöhnlich oder langanhaltend sind.

##### **Häufigkeiten der Nebenwirkungen**

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Nieren
- Schwellung des Körpers einschließlich Hände und Füße
- Schmerz
- Fieber
- Kopfschmerz
- erhöhter Blutdruck
- Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Übelkeit
- Verminderung der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen
- erhöhte Blutfette (Cholesterin und/ oder Triglyzeride), erhöhter Blutzucker, erniedrigter Kaliumwert im Blut, erniedrigter Phosphatspiegel im Blut, erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH) im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut
- Gelenkschmerzen
- Akne
- Harnwegsinfektionen
- Lungenentzündung und andere Infektionen durch Bakterien, Viren und Pilze
- verminderte Anzahl an Zellen im Blut, die Infektionen abwehren (weiße Blutkörperchen)
- Diabetes
- anormale Leberfunktionstests, erhöhte AST und/ oder ALT (Leberenzyme)
- Hautausschlag
- erhöhter Eiweißgehalt im Urin
- Menstruationsstörungen (einschließlich ausbleibender, seltener oder heftiger Perioden)

- verzögerte Wundheilung (dies kann das Auseinanderweichen einer chirurgischen Wunde oder das Aufklaffen der Wundnaht beinhalten)
- schneller Herzschlag
- Es gibt eine allgemeine Tendenz zur Flüssigkeitsansammlung in den verschiedenen Geweben.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen (einschließlich lebensbedrohlicher Infektionen)
- Blutgerinnsel in den Beinvenen
- Blutgerinnsel in der Lunge
- Mundschleimhautentzündung
- Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum
- Nierenschädigung mit gleichzeitig verminderter Anzahl an Blutplättchen und roten Blutkörperchen mit oder ohne Ausschlag (hämolytisch-urämisches Syndrom)
- Verminderung der weißen Blutkörperchen, die als neutrophile Leukozyten bezeichnet werden
- Verschlechterung der Knochensubstanz
- Entzündung, die zu einer Schädigung der Lunge führen kann, Flüssigkeitsansammlungen um die Lunge
- Nasenbluten
- Hautkrebs
- Niereninfektion
- Ovarialzysten
- Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel, die in einigen Fällen die Pumpfunktion des Herzens vermindern kann
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- allergische Reaktionen
- Gürtelrose
- Zytomegalievirus-Infektion

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Krebs des lymphatischen Gewebes (Lymphom/ lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation), gleichzeitige Verminderung der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen
- Lungenblutung
- Eiweiß im Urin, gelegentlich schwerwiegend und in Verbindung mit Nebenwirkungen wie z. B. Schwellungen
- Narbenbildung in der Niere, welche die Nierenfunktion vermindern kann
- Flüssigkeitsansammlung im Gewebe aufgrund unregelmäßiger Lymphfunktion
- verminderte Anzahl an Blutplättchen mit oder ohne Hautausschlag (thrombozytopenische Purpura)
- schwerwiegende allergische Reaktionen, die ein Abschälen der Haut verursachen können
- Tuberkulose
- Epstein-Barr-Virusinfektion
- Durchfall durch *Clostridium difficile*, mit Ansteckungsrisiko
- schwerwiegende Leberschädigung

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Anhäufung von Eiweiß in den Lungenbläschen, welche die Atmung beeinträchtigen kann
- schwerwiegende allergische Reaktionen, die sich auf die Blutgefäße auswirken können (siehe oben aufgeführter Abschnitt bzgl. allergischer Reaktionen)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), ein schwerwiegendes Syndrom des Nervensystems mit folgenden Symptomen: Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit,

Krampfanfälle und Sehverlust. Sollten mehrere dieser Symptome zusammen auftreten, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

S-LAM-Patienten haben ähnliche Nebenwirkungen wie nierentransplantierte Patienten. Zusätzlich kann es zu Gewichtsverlust kommen, von dem bis zu 1 von 10 behandelten Personen betroffen sein können.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Rapamune aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Rapamune enthält**

Der Wirkstoff ist Sirolimus.

Jede Rapamune 0,5 mg überzogene Tablette enthält 0,5 mg Sirolimus.

Jede Rapamune 1 mg überzogene Tablette enthält 1 mg Sirolimus.

Jede Rapamune 2 mg überzogene Tablette enthält 2 mg Sirolimus.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Macrogol, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Talkum.

Tablettenüberzug: Macrogol, Glycerolmonooleat, pharmazeutische Glasur, Calciumsulfat, mikrokristalline Cellulose, Sucrose, Titandioxid (E 171), Poloxamer 188, all-rac-alpha-Tocopherol, Povidon, Carnaubawachs sowie Druckfarbe (Schellack, Eisen(III)-oxid, Propylenglycol, Ammoniak, Simeticon). Die 0,5-mg- und 2-mg-Tabletten enthalten zusätzlich Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) sowie Eisenoxide und -hydroxide (E 172).

### **Wie Rapamune aussieht und Inhalt der Packung**

Rapamune 0,5 mg steht Ihnen in Form einer beigen, dreieckigen überzogenen Tablette zur Verfügung, die auf einer Seite mit der Aufschrift „RAPAMUNE 0,5 mg“ versehen ist.

Rapamune 1 mg steht Ihnen in Form einer weißen, dreieckigen überzogenen Tablette zur Verfügung, die auf einer Seite mit der Aufschrift „RAPAMUNE 1 mg“ versehen ist.

Rapamune 2 mg steht Ihnen in Form einer gelb bis beigen, dreieckigen überzogenen Tablette zur Verfügung, die auf einer Seite mit der Aufschrift „RAPAMUNE 2 mg“ versehen ist.

Die Tabletten sind in Packungen mit Blisterpackungen zu 30 und 100 Tabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

#### **Pharmazeutischer Unternehmer:**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

#### **Hersteller:**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Co. Kildare  
Irland

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### **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 bvTel: +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

**Polska**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**Portugal**

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

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

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

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

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

**Slovenská Republika**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.